

**HÄMODYNAMIK, MYOKARDKONTRAKTILITÄT
UND SAUERSTOFFBILANZ VON HERZ UND LEBER
BEI ANÄSTHESIE MIT ISOFLURANE
UND ENFLURANE**

Helmut Habazettl

Disbui. München

1988



Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Großhadern

Vorstand: Prof. Dr. Dr.h.c. W. Brendel

**Hämodynamik, Myokardkontraktilität und Sauerstoffbilanz von
Herz und Leber bei Anästhesie mit Isoflurane und Enflurane**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helmut Habazettl
aus Forchheim, Oberbayern

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

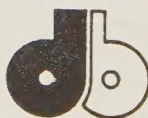
Berichterstatter: Prof. Dr. O. Kempfski

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr.h.c. W. Brendel

Prof. Dr. E. Erdmann

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juni 1988



drucken + binden
gmbh
Schellingstraße 23
8000 München 40
☎ 089 / 28 44 45

Inhaltsverzeichnis

<u>A. EINLEITUNG</u>	1
<u>B. MATERIAL UND METHODEN</u>	5
1. Versuchsaufbau und -ablauf	5
1.1. Versuchstiere.	5
1.2. Narkose und Beatmung	5
1.3. Präparation.	5
1.4. Versuchsablauf	6
2. Gemessene und berechnete Größen.	8
2.1. Hämodynamik.	8
2.2. Regionaler Blutfluß.	9
2.3. Blutgase	10
2.4. Berechnete Größen.	11
3. Kontraktilität	13
4. Die Bestimmung der Gewebeoxygenierung.	18
4.1.... Der Sauerstoffdruck des Gewebes und seine Bestimmung.	18
4.2.... Das Sauerstoffdruckfeld im Gewebe	18
4.2.1.. Das Modell nach Krogh	18
4.2.2.. Weiter entwickelte Modelle.	20
4.3.... Die Mehrdraht Oberflächen-elektrode MDO.	21
4.3.1.. Die Entwicklung der MDO	21
4.3.2.. Wissenschaftliche Grundlagen der pO_2 -Messung . .	22
4.3.3.. Aufbau der MDO.	24
4.3.4.. Handhabung der MDO.	26
4.3.5.. Die Eichung	28
4.3.6.. Auswertung der Meßsignale	28
4.3.7.. Das Aufsetzen der Elektrode auf der Leber	28
4.3.8.. Die pO_2 -Messung am Herzen.	29

4.3.9.. Die Vielpunkt-Meßtechnik.	.31
4.3.10. Die Darstellung der Meßwerte.	.31
5. Statistik.	.33
<u>C. ERGEBNISSE</u>	.34
1. Kontrollgruppe	.34
2. Anästhetikagruppe.	.36
2.1... Hämodynamik.	.36
2.1.1. Herzfrequenz	.36
2.1.2. Füllungsdrucke	.36
2.1.3. Pulmonalarterieller Druck und pulmonaler Gefäßwiderstand.	.36
2.1.4. Arterieller Druck.	.36
2.1.5. Herzzeitvolumen.	.37
2.1.6. Schlagvolumen.	.37
2.1.7. Peripherer Gefäßwiderstand	.37
2.2... Blutgase	.41
2.3... Herzfunktion und myokardiale O_2 -Bilanz.	.42
2.3.1. Kontraktilität	.42
2.3.2. Herzleistung	.42
2.3.3. Myokardialer Blutfluß.	.42
2.3.4. Koronarvaskulärer Widerstand	.42
2.3.5. Koronarvenöser po_2 und $AVDO_2$	.45
2.3.6. O_2 -Angebot und O_2 -Verbrauch des linken Ventrikels	.45
2.3.7. Oberflächen-Gewebe po_2 des Herzens	.45
2.4... Sauerstoffbilanz der Leber	.51
2.4.1. Leberdurchblutung.	.51
2.4.2. Lebervenöser po_2 und $AVDO_2$	.51
2.4.3. O_2 -Angebot und O_2 -Verbrauch von Leber und portalem Stromgebiet	.51
2.4.4. Oberflächen-Gewebe- po_2	.52

D. DISKUSSION 56

1. Diskussion der Methodik.	56
1.1... Versuchsmodell	56
1.1.1. Basisanästhesie.	56
1.1.2. Präparation.	57
1.2... Versuchsprotokoll.	58
1.2.1. Die äquianästhetische Dosis.	58
1.2.2. Die Reihenfolge der angewandten Dosierungen.	58
1.3... Der Kontraktilitätsparameter $V_{\max}$	59
1.3.1. Verschiedene Kontraktilitätsparameter.	59
1.3.2. $V_{\max}$ - ein geeigneter Kontraktilitätsparameter	60
1.3.3. Probleme der Anwendung von $V_{\max}$	60
1.4... Der Oberflächen-Gewebe- pO_2	63
1.4.1. Die Bedeutung des Gewebe- pO_2	63
1.4.2. Das Problem der Oberflächenmessung	64
1.4.3. Fehlerquellen bei Messungen mit der MDO.	65

2. Diskussion der Ergebnisse.	69
2.1... Hämodynamik.	69
2.1.1. Herzfrequenz und Füllungsdrucke.	69
2.1.2. Arterieller Blutdruck.	69
2.1.3. Herzzeitvolumen und peripherer Gefäßwiderstand	70
2.2... Blutgase	71
2.3... Kontraktilität	72
2.3.1. Daten aus in vitro Experimenten.	72
2.3.2. Mechanismen der Myokarddepression.	73
2.3.3. Daten aus in vivo Messungen.	75
2.3.4. Die eigenen Ergebnisse	77
2.2... Die Sauerstoffbilanz des Herzens	79
2.3... Die Sauerstoffbilanz der Leber	86

E. ZUSAMMENFASSUNG 90

Literaturverzeichnis. 92



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555407_0007

A. EINLEITUNG

Seit der ersten erfolgreichen Äthernarkose, die William Thomas Green Morton 1846 durchführte (Morton 1847), sind volatile Anästhetika ein unverzichtbarer Bestandteil der Anästhesiologie. Das Prinzip der Anwendung volatiler Anästhetika beruht auf der Zugabe des leicht verdampfbaren Anästhetikums zur Einatemluft und der darauf folgenden Aufnahme der Substanz durch die Lungen. Umgekehrt wird bei Beendigung der Narkose das Anästhetikum an die Ausatemluft abgegeben. Narkosetiefe und -dauer lassen sich in Abhängigkeit von Ventilation und Perfusion der Lungen über die Konzentration des Anästhetikums in der Atemluft steuern.

In der heutigen klinischen Praxis finden vor allem die halogenierten Kohlenwasserstoffe Halothane, Enflurane und Isoflurane im Rahmen des Konzepts der balancierten Anästhesie, also in niedriger Konzentration und in Kombination mit Analgetika, Sedativa und Neuroleptika Verwendung. Abbildung 1 zeigt die chemischen Formeln sowie den Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten und die Metabolisierungsrate, zwei wichtige pharmakokinetische Größen dieser Anästhetika. Die geringe Löslichkeit im Blut (Blutgasverteilungskoeffizient) und die fast vollständige, unveränderte Elimination über die Lungen (erkennbar an der geringen Metabolisierungsrate) zeichnen Isoflurane vor den beiden anderen Anästhetika aus.

Diese pharmakokinetischen Daten sind weitgehend unbestritten. Trotz der breiten klinischen Anwendung sind jedoch verschiedene pharmakodynamische Wirkungen der volatilen Anästhetika, insbesondere von Isoflurane, das erst vor wenigen Jahren in die klinische Anwendung eingeführt wurde, noch nicht erforscht. Auch die Bewertung der Vor- und Nachteile dieses neuen Anästhetikums im Vergleich zu Enflurane ist noch nicht abgeschlossen.

Bei allen volatilen Anästhetika ist eine negativ inotrope Wirkung bekannt (Brown 1971, Shimosato 1969, Kemmotsu 1973). Über das Ausmaß dieser Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktionskraft besteht jedoch trotz zahlreicher Studien immer noch Unklarheit. Eine Reihe von Untersuchern schloß aus für die Beurteilung der Inotropie wenig verlässlichen Indikato-

	ISOFLURANE	ENFLURANE	HALOTHANE
SUMMENFORMEL	$C_3H_2ClF_5O$		$C_2HBrClF_3$
STRUKTUR	$ \begin{array}{c} F & H & F \\ & & \\ H-C-O-C-C-F \\ & & \\ F & Cl & F \end{array} $	$ \begin{array}{c} F & F & Cl \\ & & \\ H-C-O-C-C-H \\ & & \\ F & F & F \end{array} $	$ \begin{array}{c} Br & F \\ & \\ H-C-C-F \\ & \\ Cl & F \end{array} $
BLUT-GAS- VERTEILUNGS- KOEFFIZIENT	1.4	1.9	2.3
METABOLISIERUNGS- RATE	0.17 %	2.4 %	20 %

Abbildung 1: Chemische Formeln und wichtige pharmakokinetische Indices der gebräuchlichen volatilen Anästhetika Isoflurane, Enflurane und Halothane.

ren, wie dem Herzminutenvolumen (Merin 1981) oder $dp/dt_{\max}$ (Tarnow 1977, Fitzal 1984, Rogers 1986) auf eine geringere kardiodepressive Wirkung von Isoflurane als von Enflurane. Im Gegensatz hierzu beobachtete Merin 1981 einen stärkeren Abfall von $dp/dt_{\max}$ mit Isoflurane als mit Enflurane. Eine Klärung dieser widersprüchlichen Befunde unter Verwendung eines geeigneten Parameters für die myokardiale Kontraktilität erscheint wünschenswert.

Ein weiterer zentraler, bisher kontrovers diskutierter Punkt ist die Sauerstoffversorgung des Myokards unter Enflurane- und besonders Isofluraneeinwirkung. Beide Anästhetika wirken koronar dilatierend (Tarnow 1977, Vogel 1984/85, Gelman 1984, Sybert 1983, Reiz 1983/85, Buffington 1987), wobei vor allem Isoflurane das Verhältnis von myokardialem O_2 -Angebot zu O_2 -Verbrauch verbessert (Tarnow 1977, Fitzal 1984, Reiz 1985). Tarnow et al schlossen daraus auf eine verbesserte myokardiale O_2 -Versorgung. Sie stützten diese Schlußfolgerung auch auf eine unter Isoflurane und, weniger ausgeprägt auch unter Enflurane allgemein beobachtete Verbesserung der koronarvenösen O_2 -Sättigung (Tarnow 1977, Vogel 1984/85, Fitzal 1984, Reiz 1983, Larsen 1984).

Vogel et al dagegen sahen trotz einer Erhöhung des koronarvenösen pO_2 keine Verbesserung der myokardialen Gewebeoxygenierung und brachten die Möglichkeit einer vermehrten Perfusion nichtnutritiver Shuntgefäße als Ursache dieser Diskrepanz in die Diskussion, ohne diese Hypothese jedoch ausreichend mit Daten belegen zu können. Eine Klärung dieser Kontroverse wäre möglich durch die gleichzeitige Messung sowohl der globalen und regionalen O_2 -Bilanz, als auch der tatsächlichen Gewebeoxygenierung des Myokards.

Über die Sauerstoffbilanz der Leber während Enflurane- und besonders Isofluraneanästhesie liegen bisher wenige Untersuchungen vor. Von beiden Anästhetika ist bekannt, daß sie die Lebergesamtdurchblutung und damit das O_2 -Angebot verringern (Hughes 1980, Gelman 1984, Lundeen 1983). Über den O_2 -Verbrauch gibt es bei Enflurane widersprüchliche (Hughes 1980, Price 1966, Irestedt 1979), bei Isoflurane keine Daten. Der Gewebe-Sauerstoff-

druck der Leber ist unter den Bedingungen der Anästhesie mit Enflurane und Isoflurane bisher nicht bestimmt worden. Angesichts der Bedeutung der Leber als zentralem Stoffwechselorgan sollte eine Klärung dieser Fragen von wissenschaftlichem und klinischem Interesse sein.

Aus den aufgeführten Befunden und Kontroversen ergaben sich folgende Fragestellungen für die Arbeit.

1. Wie beeinflusst Isoflurane im Vergleich zu Enflurane die Hämodynamik und vor allem, unter Anwendung eines geeigneten Parameters, die myokardiale Kontraktilität.
2. Führt die unter Isoflurane und weniger stark ausgeprägt auch unter Enflurane beobachtete Verbesserung der O_2 -Bilanz des Herzens zu einer Verbesserung der Gewebeoxygenierung, oder kommt es zu einem nichtnutritiven Blutfluß durch bisher nicht beschriebene Shuntgefäße.
3. Führt die verringerte Durchblutung der Leber unter Isoflurane- und Enflurane-Anästhesie zu einer Verschlechterung der O_2 -Bilanz, und wie wirkt sich dies auf die Gewebeoxygenation der Leber aus.

B. MATERIAL UND METHODEN

1. Versuchsaufbau und -ablauf

1.1 Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 14 gemischtrassigen Hunden beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 29 kg durchgeführt.

1.2 Narkose und Beatmung

Die Narkose wurde durch intravenöse Injektion von Flumitrazepam (Rohypnol^R, Hoffmann-La-Roche AG, Grenzach Wyhlen), Ketamine (Ketanest^R, Parke, Davis & Co., Berlin) und Atropin (Atropinsulfat Braun, 0,5 mg^R, B. Braun, Melsungen AG, Melsungen) eingeleitet. Die Tiere wurden in Rückenlage auf dem OP-Tisch fixiert und zur kontinuierlichen Überwachung der Herz-tätigkeit wurden 4 EKG-Stichelektroden subkutan an den Extremitäten platiert.

Nach endotrachealer Intubation erfolgte die kontrollierte Beatmung mit einem Gemisch aus Sauerstoff und Lachgas mit Hilfe eines Respirators 900 B (Siemens-Elerna, Schweden). Die Atemfrequenz wurde auf 15/Minute und der end-expiratorische Druck auf +4 cm Wassersäule eingestellt. Das Atemminutenvolumen wurde so gewählt, daß die mit einem URAS (Ultramat M-CO₂, Siemens AG, Erlangen) kontinuierlich gemessene end-expiratorische CO₂-Konzentration bei 4,5 vol% lag.

Die Narkose wurde in der Folgezeit durch die kontinuierliche intravenöse Infusion von Piritrarnid (Dipidorol^R, Janssen GmbH, Neuss) aufrechterhalten.

1.3 Präparation

Nach Präparation und Anschlingung der jeweiligen Gefäße wurden unter Bildwandlerkontrolle die folgenden Katheter platiert:

Über die Arteria femoralis ein Polyäthylenkatheter in der Aorta abdominalis



zur Registrierung des arteriellen Mitteldrucks (MAP) und zur Gewinnung arterieller Blutproben.

Über die Vena femoralis ein Polyäthylenkatheter in der Vena cava inferior zur Volumensubstitution.

Über die Venae jugulares externae ein Sinus coronarius Katheter und ein Lebervenenkatheter für die Gewinnung organvenöser Blutproben sowie ein 7-French Swan-Ganz-Katheter (Gould INC. Oxnard, Calif. USA) in einer Arteria pulmonalis zur Messung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (MPAP) und des Herzminutenvolumens (HZV) sowie zur Gewinnung gemischtvenöser Blutproben.

Über die linke Arteria carotis communis ein Katheter-Tipmanometer (Millar Micro-Tip^R, Catheter Pressure Transducer, Millar Instr., INC. Houston, Texas, USA) in den linken Ventrikel zur Aufzeichnung der linksventrikulären Druckkurve.

Die Versuchstiere wurden in Rechtsseitenlage thorakotomiert. Nach Eröffnung des Perikardbeutels wurde ein weiterer Katheter über das linke Herzohr in den linken Vorhof plaziert. Dieser diente der Registrierung des linken Vorhofdruckes (LAP) und der Injektion radioaktiv markierter Mikrosphären. Nun wurde die Halteplatte für die Sauerstoffelektrode herzbasisnah mit mehreren atraumatischen Nähten (Prolene 5-0, Ethicon GmbH, Norderstedt) auf der Herzoberfläche fixiert. Durch das Zwerchfell wurde durch ein kleines Fenster der Zugang für die Sauerstoffdruckmessung auf der Leber geschaffen.

1.4. Versuchsablauf

Nach Beendigung der Präparation wurde das Lachgas aus der Einatemluft entfernt und es wurde mit einem Luft-Sauerstoffgemisch weiterbeatmet. Der Sauerstoffanteil wurde so gewählt, daß der O_2 -Partialdruck im arteriellen Blut etwa 100 mmHg betrug. Die Basisnarkose wurde durch die Infusion von Pirtramid aufrechterhalten. Nach einer Stabilisierungszeit von etwa 45 Minuten wurden die Kontrollwerte unter Basisanästhesie erhoben. Zunächst wurden die PO_2 -Histogramme von Leber und Herz aufgezeichnet. Es folgte die

VERSUCHSABLAUF

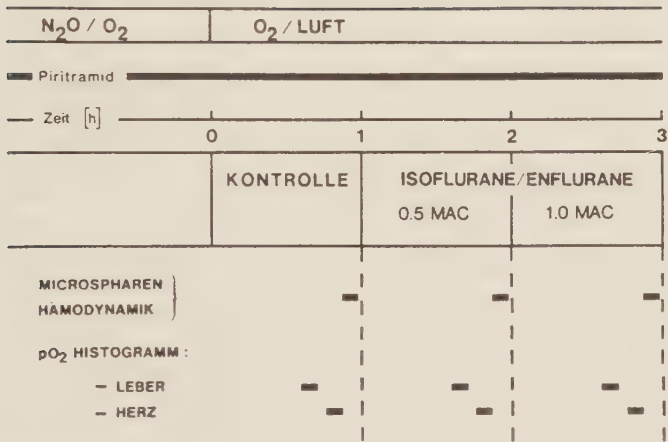


Abbildung 2: Das Versuchsprotokoll zeigt im oberen Teil die Basisnarkose mit Lachgas und Piritramid in der Präparationsphase und allein mit Piritramid ab Beginn der Kontrollphase. Unter der Zeitachse sind die Versuchsphasen mit Kontrolle und den verschiedenen Dosierungen von Isoflurane bzw. Enflurane dargestellt. Der untere Teil der Abbildung zeigt die Aufnahme der verschiedenen Meßdaten, immer in der gleichen Reihenfolge im Versuchsablauf.

Aufnahme der hämodynamischen Parameter, einschließlich der Computerregistrierung für die Bestimmung der myokardialen Kontraktilität. Nach Abnahme der Blutproben aus den obengenannten Kathetern erfolgte zuletzt die Injektion der radioaktiv markierten Mikrosphären.

1,1 und 2,2 Vol% Enflurane (Ethrane^R, Deutsche Abbott GmbH, Wiesbaden) bzw. 0,7 und 1,4 Vol% Isoflurane (Forene^R, Deutsche Abbot GmbH, Wiesbaden) wurden für jeweils eine Stunde appliziert. Diese Dosierung entspricht einer äquianästhetischen Dosis von jeweils 0,5 und 1,0 MAC (MAC = minimale alveoläre Konzentration). Zum Ende jeder Phase wurden die gleichen Messungen durchgeführt wie sie für die Kontrollabnahme beschrieben sind (vgl. Abb. 2). Am Ende der Versuche wurden die Tiere entblutet und die Organproben für die Bestimmung des regionalen Blutflusses entnommen.

Um zu überprüfen ob allein die Basisnarkose über den Versuchszeitraum zu Veränderungen der gemessenen Parameter führte, wurden Kontrollversuche an 6 Hunden durchgeführt, wobei die gleiche Präparation und der gleiche Versuchsablauf gewählt wurden, wie oben beschrieben. Nur wurde nach der Registrierung der Ausgangswerte statt der Applikation von Isoflurane oder Enflurane die Basisnarkose über zwei weitere Stunden aufrechterhalten und nach je einer Stunde erneut die Messungen durchgeführt.

2. Gemessene und berechnete Größen

2.1. Hämodynamik

Das Elektrokardiogramm wurde während der gesamten Versuchsdauer von einem Therapiemonitor (Hellige GmbH, Freiburg) registriert, auf einem Bildschirmmonitor (Videoskop, 6-5b, Hellige GmbH, Freiburg) überwacht und von einem 6-Kanalschreiber (Gould Brush 2600, Gould Inc., Oxnard, Calif., USA) aufgezeichnet. Die Herzfrequenz wurde vom obengenannten Therapiemonitor berechnet und digital angezeigt.

Die Blutdrucke wurden mittels der eingeführten Katheter gemessen. Verwendet

wurden Statham Transducer vom Typ P23 ID (Statham Instruments Inc. Oxnard, Calif., USA). Die Drucke wurden jeweils von einem Recomed Vorverstärker Druck (Hellige GmbH, Freiburg) aufgenommen, von einer Servomed Digitalanzeige Blutdruck (Hellige GmbH, Freiburg) digital angezeigt und auf oben genannten Bildschirmmonitor bzw. 6-Kanalschreiber ausgegeben. Im einzelnen wurden so bestimmt:

arterieller Druck,
pulmonal-arterieller Druck,
rechter Vorhofdruck,
linker Vorhofdruck.

Das Herzminutenvolumen (HZV) wurde mit dem Swan-Ganz-Katheter mit der Thermodilutionsmethode bestimmt. Dazu wurde eisgekühlte Kochsalzlösung über das proximale Lumen des Katheters in den rechten Vorhof injiziert. Über eine Meßsonde an der Katheterspitze, die in einer Pulmonalarterie lag, wurde die dadurch bewirkte Temperaturänderung des vorbeiströmenden Blutes aufgezeichnet. Ein HZV-Computer (Cardiac Output Computer SP 1425, Gould Inc., Oxnard, Calif., USA) berechnete aus dem Kurvenverlauf das Herzminutenvolumen. Es wurde jeweils eine Dreifachbestimmung vorgenommen und das arithmetische Mittel gebildet.

2.2. Regionaler Blutfluß

Der regionale Blutfluß wurde mit radioaktiv markierten Microsphären nach der Methode von Rudolph und Buckberg (Rudolph 1967, Heymann 1977, Buckberg 1971) gemessen. Dazu wird eine vorher bestimmte Anzahl radioaktiv markierter Partikel in den linken Vorhof injiziert. Diese haben einen Durchmesser von etwa 15μ . Damit ist gewährleistet, daß sich die Microsphären gleichmäßig im Blut verteilen und die in einer Organprobe bestimmbare Partikelzahl direkt proportional zum Blutfluß in dieser Organprobe ist. Zieht man nun während der Partikelinjektion aus der Aorta eine Referenzprobe mit konstantem, genau definiertem Fluß ab, so ist das Verhältnis von Fluß und Partikelzahl in der Referenzprobe gleich dem Verhältnis von Fluß und Parti-

kelzahl in jedem beliebigen Organ bzw. jeder einzelnen Organprobe.
Es gilt also die Gleichung:

$$\frac{Q_{Ref}}{I_{Ref}} = \frac{Q_{Org}}{I_{Org}}$$

wobei Q = Fluß, I = Partikelzahl, Ref = Referenzprobe, Org = Organprobe.

Da der Fluß in der Referenzprobe durch die Einstellung der Abzugspumpe (Harvard Apparatus, Millis, Mass., USA) ist, vorgegeben ist und die Partikelzahl in beiden Proben über die Messung der Radioaktivität bestimmt werden kann, erhält man durch Umformen der Gleichung den Fluß in der Organprobe:

$$Q_{Org} = \frac{I_{Org}}{I_{Ref}} \cdot Q_{Ref} \left[\frac{ml}{min} \right]$$

2.3. Blutgase

Die Blutgasparameter Sauerstoffpartialdruck (PO_2), Kohlendioxidpartialdruck (PCO_2) und der Säure-Basenstatus wurden polarographisch (Eschweiler Analysator D, Eschweiler & Co., Kiel) im arteriellen, gemischt-venösen und im Leber- und koronarvenösen Blut bestimmt. Sauerstoffgehalt und -sättigung, sowie der Hämoglobingehalt wurden spektrophotometrisch (CO-Oxymeter 282, Instrumentation Laboratory INC, Lexington, Mass., USA) gemessen.

Die end-expiratorische Konzentration der Inhalationsnarkotika wurde mit einem Multigasanalysators (Engström EMMA, Engström Medical AB, Schweden) kontrolliert (Linstromberg 84) und mit dem Verdampfer (Enflurane bzw. Isoflurane Vaporizer, Siemens Elema, Schweden) auf den gewünschten Wert eingestellt.

2.4. Berechnete Größen

Aus den so gewonnenen Daten wurden durch Umrechnung folgende Parameter abgeleitet:

der totale periphere Widerstand

$$TPR = \frac{MAP - RAP}{HZV} \cdot 80 \quad \left[\frac{\text{dyn} \cdot \text{sec}}{\text{cm}^5} \right]$$

der pulmonalvaskuläre Widerstand

$$PVR = \frac{MPAP - LAP}{HZV} \cdot 80 \quad \left[\frac{\text{dyn} \cdot \text{sec}}{\text{cm}^5} \right]$$

der linksventrikuläre koronarvaskuläre Widerstand

$$R-LV = \frac{MDAP - LVEDP}{RBF \cdot LV} \quad \left[\frac{\text{mmHg} \cdot \text{min}}{\text{ml}} \right]$$

die arterio-gemischtvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz

$$AVDO_2 = \text{art } O_2\text{-Gehalt} - \text{ven } O_2\text{-Gehalt} \quad [\text{Vol}\%]$$

die arterio-koronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz

$$cvAVDO_2 = \text{art } O_2\text{-Gehalt} - cv O_2\text{-Gehalt} \quad [\text{Vol}\%]$$

die arterio-lebervenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz

$$Spl\ AVDO_2 = art\ O_2\text{-Gehalt} - l\text{-ven}\ O_2\text{-Gehalt} \left[Vol\% \right]$$

der systemische Sauerstoffverbrauch bezogen auf 1 kg Körpergewicht

$$O_2\text{-Verbrauch} = AVDO_2 \cdot HZV \left[\frac{ml}{min \cdot kg} \right]$$

das linksventrikuläre Sauerstoffangebot bezogen auf 100 g Organgewebe

$$LV\ O_2\text{-A} = art\ O_2\text{-Gehalt} \cdot RBF\text{-LV} \left[\frac{ml}{min \cdot 100g} \right]$$

der linksventrikuläre Sauerstoffverbrauch bezogen auf 100 g Organgewebe

$$LV\ O_2\text{-V} = cv\ AVDO_2 \cdot RBF\text{-LV} \left[\frac{ml}{min \cdot 100g} \right]$$

die linksventrikuläre Pumpleistung pro Sekunde

$$LV\text{-Leistung} = \frac{MAP \cdot HZV}{60} \left[W \right]$$

das Sauerstoffangebot an Leber und Splanchnikusorgane bezogen auf 1 kg Körpergewicht

$$Spl\ O_2-A = art\ O_2-Gehalt \cdot RBF_{spl} \quad \frac{ml}{min \cdot kg}$$

der Sauerstoffverbrauch von Leber und Splanchnikusorganen bezogen auf 1kg Körpergewicht

$$Spl\ O_2-V = Spl\ AVOO_2 \cdot RBF_{spl} \quad \frac{ml}{min \cdot kg}$$

3. Kontraktilität

Zur Beurteilung der myokardialen Kontraktilität gibt es eine große Anzahl mehr oder weniger geeigneter Ansätze. Der Kliniker wird aus hämodynamischen Größen wie Blutdruck, Herzminutenvolumen oder enddiastolischem Ventrikeldruck auf die Herzfunktion zu schließen versuchen. Diese Parameter erlauben aber nur grobe Einschätzungen der Kontraktilität des Herzmuskels, da sie den vielfältigen Kompensationsmechanismen des Herz-Kreislaufsystems unterliegen (Sonnenblick 1969). Für die exakte Beurteilung der Herzfunktion im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen ist deshalb die direkte Bestimmung der Kontraktilität des Myokards notwendig.

Dazu muß man das Herz in seiner Funktion nicht nur als Pumpe, sondern in erster Linie als Muskel zu begreifen versuchen (Sonnenblick 1969). Die direkte Messung ist nur am isolierten Papillarmuskel möglich.

Theoretische Grundlage ist das Modell der Muskelmechanik nach Hill (Hill 1938), wie es in Abb. 3 dargestellt ist. Es besteht aus drei Komponenten:

Basic Hill Modell

Maxwell Form

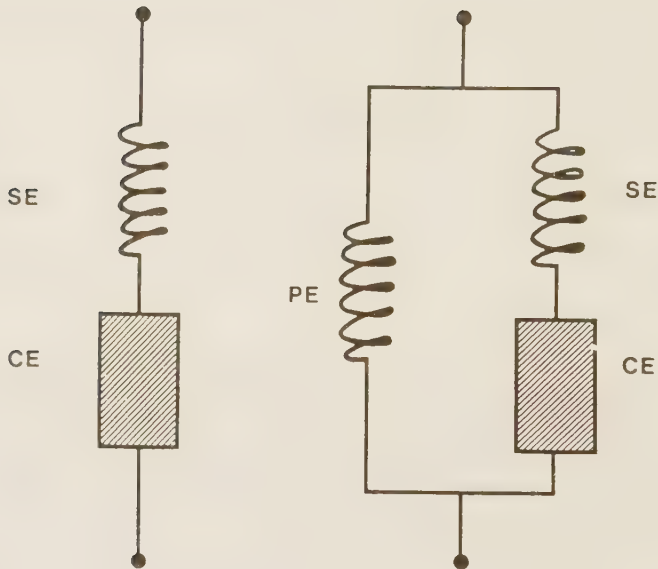


Abbildung 3: Das Modell der Muskelmechanik nach Hill besteht aus einem kontraktiven Element (CE) und einem in Serie dazu geschalteten elastischen Element (SE). In der erweiterten Form nach Maxwell ist zusätzlich ein parallel geschaltetes elastisches Element (PE) eingeführt.

Einem kontraktile Element (CE), das in Ruhe frei dehnbar ist, sich jedoch nach Aktivierung unter Kraftentwicklung verkürzt; einem parallel dazu geschalteten elastischen Element (PE) und einem weiteren elastischen Element in Serie mit dem kontraktile Element (SE).

Im ruhenden Muskel bestimmt die Summe der Spannung von PE und SE die Ruhedehnung. Eine Verkürzung des kontraktile Elements entspricht einer Dehnung von SE. Die Geschwindigkeit dieser Dehnung (V_{SE}) läßt sich unter Berücksichtigung der Federkonstanten K und der Vordehnung c aus der Spannung S des elastischen Elements SE berechnen.

$$V_{SE} = \frac{ds/dt}{K \cdot S + c}$$

Diese Methode gilt nur für die Muskelpräparation mit linearer Kraftentwicklung und kann deshalb beim Herzen nur an präparierten Muskelfasern oder Papillarmuskeln angewandt werden. Für die Übertragung auf das intakte Herz sind einige Vorbedingungen zu erfüllen.

Zum ersten darf sich weder die Form noch die Größe des Ventrikels während der isovolämischen Kontraktion ändern.

Zweitens muß das gesamte Myokard möglichst gleichzeitig und synchron aktiviert werden.

Drittens muß es möglich sein, die Spannung S von SE durch den Druck zu ersetzen (Sonnenblick 1970, Urschel 1980). Unter der vereinfachenden Annahme, daß der linke Ventrikel die Form einer Kugel besitzt, läßt sich S aus dem intraventrikulären Druck p, dem Ventrikelform r und der Wanddicke h berechnen:

$$S = \frac{p \cdot r}{h}$$

Da r und h während der isovolumetrischen Kontraktion unverändert bleiben und c vernachlässigbar klein bleibt, wenn p größer 10 mmHg gewählt wird (Krayenbuehl 1971), kann die Formel für die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente V_{CE} geschrieben werden:

$$V_{CE} = \frac{dp/dt}{K \cdot p}$$

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Bestimmung der linksventrikulären Myokardkontraktilität EKG, linksventrikulärer Druck und dp/dt gemessen bzw. berechnet, driftkorrigiert und digital aufgezeichnet. Mit Hilfe eines eigens angefertigten Computerprogramms (J. Summa, Institut für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München) wurde während der isovolumetrischen Kontraktion V_{CE} in Abständen von 4 msec nach der Formel

$$V_{CE} = \frac{dp/dt}{28 \cdot LVEP}$$

bestimmt. LVEP bedeutet hier entwickelter Druck (linksventrikulärer Druck minus enddiastolischer Druck). Die Konstante für das elastische Element SE wurde gemäß Literaturwerten mit 28 festgelegt (Hugenholtz 1970). Die so gewonnenen Werte für V_{CE} wurden gegen den entwickelten Druck aufgetragen und optisch auf korrekten Kurvenverlauf geprüft. Die Werte zwischen 10 mmHg und dem Druck, bei dem sich die Aortenklappe öffnete, wurden weiter verrechnet und mit Hilfe einer Exponentialgleichung gegen den Druck 0 extrapoliert. Der Schnittpunkt der Kurve mit der Y-Achse stellt also die theoretisch denkbare maximale Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente beim Druck 0 dar und wird V_{max} genannt (vgl. Abb. 4). Die beschriebene Berechnung wurde jeweils für 10 aufeinanderfolgende Herzaktionen durchgeführt und die Werte gemittelt. Eine Originalkurve findet sich im Ergebnisteil dieser Arbeit, Kapitel C.2.3.

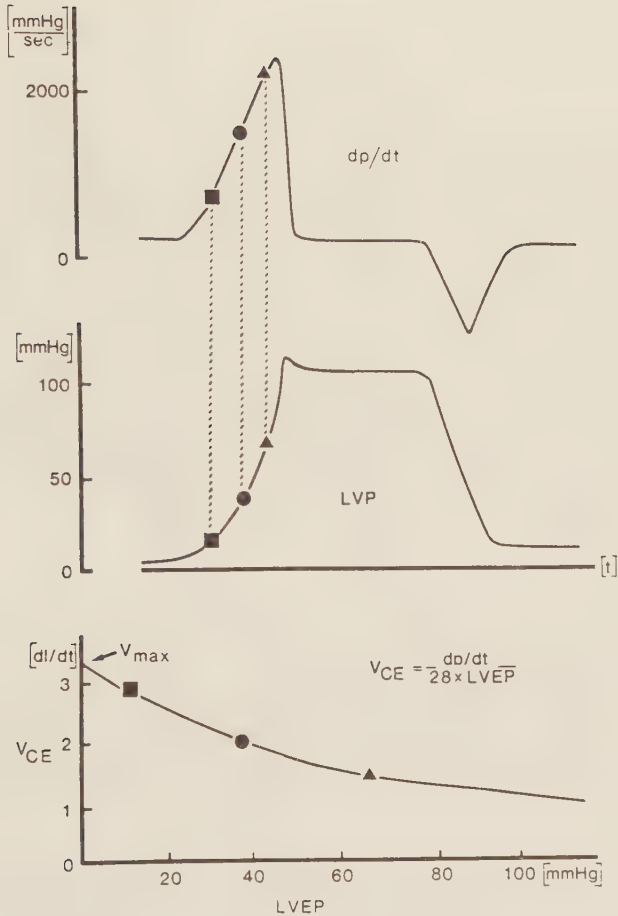


Abbildung 4: Die Abbildung zeigt an einem schematischen Beispiel die Berechnung des Kontraktilitätsparameters V_{max} . Die mittlere Kurve zeigt den Verlauf des Linksventrikulären Druckes (LVP) während einer Systole, die obere Kurve synchron dazu berechnete Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt). Für etwa 10 verschiedene Punkte aus dem isovolumetrischen Teil der Druckkurve wird unter Verwendung der korrespondierenden Werte für dp/dt die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktiven Elemente (V_{CE}) berechnet und wie in der unteren Kurve gegen den entwickelten Druck LVEP (LVP- enddiastolischer Ventrikeldruck) aufgetragen. Durch die Punkte wird eine Exponentialkurve gelegt, deren Schnittpunkt mit der Y-Achse ergibt V_{max} .

4. Die Bestimmung der Gewebeoxygenierung

4.1. Der Sauerstoffdruck des Gewebes und seine Bestimmung

Die Oxygenation des Gewebes ist von vielerlei Einflußgrößen abhängig, die mit herkömmlichen Meßmethoden nur zum Teil erfaßt werden können. Während Sauerstoffangebot und -Verbrauch eines Organes in toto über die Messung der Organdurchblutung und des O_2 -Gehalts des arteriellen und organvenösen Bluts relativ einfach zu bestimmen sind, entziehen sich regionale und lokale Vorgänge im Gewebe, wie Veränderungen der Mikrozirkulation, des Metabolismus oder des O_2 -Verbrauchs den etablierten Meßmethoden. Dagegen erlaubt die lokale Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks, der Meßgröße für die Gewebeoxygenation, die Quantifizierung des Nettoeffekts all dieser Einflüsse auf die Sauerstoffversorgung des Gewebes (Nylander 1983).

4.2 Das Sauerstoffdruckfeld im Gewebe

4.2.1. Das Modell nach Krogh:

Da sich der Sauerstoff im Gewebe nicht homogen verteilt, sondern einem komplizierten Verteilungsmuster gehorcht (Lübberts 1973/77, Kessler 1976, Erdmann 1973, Nylander 1983), empfiehlt sich ein Blick auf etablierte theoretische Modelle zur O_2 -Druckverteilung im Gewebe.

Das erste anerkannte, dreidimensionale Modell, das den PO_2 -Abfall längs der Kapillarstrecke vom arteriellen zum venösen Ende ebenso berücksichtigt, wie den Sauerstoffdruckgradienten von der Kapillarwand ins interstitielle Gewebe, wurde von A. Krogh bereits 1919 (Krogh 1919) veröffentlicht. Dieses Modell, dargestellt in Abbildung 5, geht davon aus, daß parallel liegende, in gleicher Richtung durchströmte Kapillaren jeweils einen zylindrischen Raum mit Sauerstoff versorgen. In diesem Raum sollen O_2 -Verbrauch und -Löslichkeit homogen sein. Der O_2 -Druckabfall entlang der Kapillare ist wegen der chemischen Bindung an Hämoglobin von der O_2

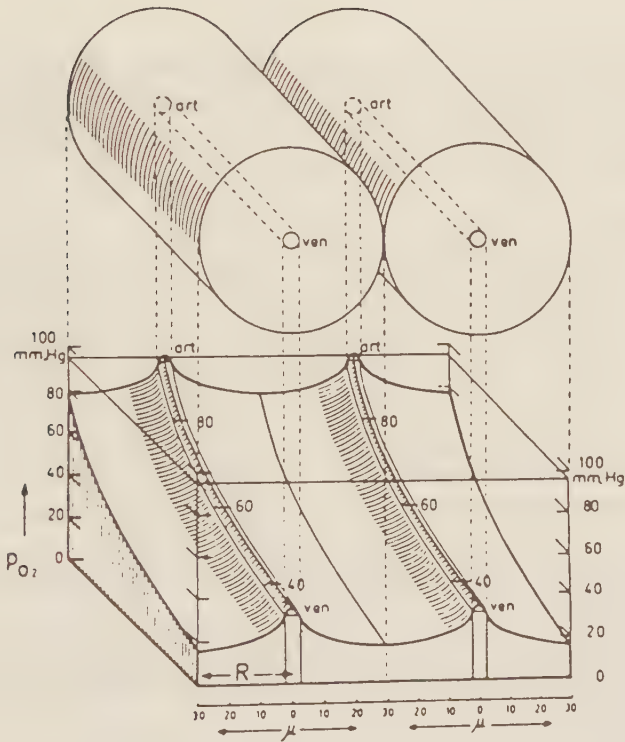


Abbildung 5: Das Sauerstoffdruckfeld im Gewebe nach dem Krogh'schen Modell. Oben zwei parallele Kapillaren mit ihren zylindrischen Versorgungsgebieten. Unten das Sauerstoffdruckfeld in einer horizontalen Schnittebene durch beide Kapillaren. Es zeigt den O_2 -Druckabfall entlang der Kapillaren ebenso wie den p_{O_2} -Abfall von den Kapillaren zum Zylinderrand (nach Lübberts 1977).

-Bindungskurve und dem O_2 -Bedarf des Gewebes abhängig. Das O_2 -Druckgefälle zwischen Kapillarwand und Zylinderwand ist vom O_2 -Verbrauch, dem Radius des Zylinders und dem Löslichkeits- und Diffusionskoeffizienten des Sauerstoffs im Gewebe abhängig.

4.2.2. Weiter entwickelte Modelle:

Dieses Modell ist wegen seiner vielen Vereinfachungen (parallele, in gleicher Richtung durchströmte Kapillaren, gleicher Kapillarabstand, konstanter, in allen Kapillaren identischer Blutfluß, homogener Sauerstoffverbrauch im Gewebe) von der wirklichen Situation im Gewebe noch weit entfernt (Rakusan 1984). Viele Autoren versuchten deshalb mit weiterentwickelten bzw. neuen Modellen Voraussagen über die Gewebeoxygenation zu machen. So entstanden das Golfballmodell von Caligara und Rooth (Caligara 1961) und das Konus-Modell von Diemer (Diemer 1963), das von parallelen, aber jeweils in Gegenrichtung durchströmten Kapillaren ausgeht.

Bailey ging von zwei gegensinnig durchbluteten Lagen paralleler Kapillaren aus (Bailey 1967).

Metzger beschrieb ein kapilläres Netzwerkmodell (Metzger 1973), in dem verschiedene Flußbedingungen und auch inhomogene Flußverteilungen simuliert werden können.

Grunewald und Lübbers schließlich entwarfen ein differenziertes Modell der Endstrombahn (Grunewald 1968) mit vielfältig veränderbaren Variablen und versuchten diese mit in vivo Messungen der Gewebeoxygenation zu korrelieren.

Diese theoretischen Näherungen an die O_2 -Druckverteilung im Gewebe haben zwar wesentlich zum besseren Verständnis des Weges des Sauerstoffs im Gewebe beigetragen, können aber auf Grund ihrer starken Vereinfachungen gegenüber den natürlich vorkommenden Kapillarnetzen mit deren komplexen Regulationsmechanismen keine verbindlichen Aussagen über die konkrete Gewebeoxygenation unter bestimmten klinischen oder experimentellen Bedingungen treffen.

Es wird jedoch deutlich, daß Einzelmessungen des O_2 -Partialdrucks im Gewebe nur einen zufälligen Wert aus der komplexen O_2 -Druckverteilung im Gewebe ergeben können. Um das O_2 -Druckfeld aussagekräftig und repräsentativ darstellen zu können, ist eine Vielzahl von Einzelmessungen auf kleinem Raum notwendig, da nur so das O_2 -Druckgefälle vom arteriellen Schenkel der Kapillare bis zum toten Ende der O_2 -Versorgung im Interstitium erfaßt werden kann (Lübberts 1977/73, Kessler 1976).

Die Möglichkeit dazu gibt die Platinmehrdrahtoberflächenelektrode nach Kessler und Lübberts (Kessler 1966/69/76).

4.3. Die Mehrdrahtoberflächenelektrode MDO

4.3.1. Die Entwicklung der MDO

Die physikalische Grundlage für die MDO, das Prinzip der Polarographie wurde erstmals von Heyrovsky 1923 entdeckt (Heyrovsky 1923). Er legte an eine Hg-Tropfelektrode eine langsam steigende Spannung an und registrierte dabei den im Schaltkreis fließenden Strom. Bei Erreichen der Zersetzungsspannung, die für den jeweiligen Stoff charakteristisch ist, wird dieser reduziert, wodurch eine typische Beziehung zwischen Spannung und Strom entsteht. Die graphische Darstellung dieser Beziehung heißt Polarogramm und stellt das Analysenergebnis dar.

Damit war auch damals schon die Bestimmung von Sauerstoff in Gasen und Flüssigkeiten möglich. Schon bald wurden auch Platinelektroden verwendet, die jedoch wohl wegen der Verunreinigungen durch die Analysenflüssigkeit sehr störanfällig waren. Besondere Schwierigkeiten ergaben sich bei der Sauerstoffmessung im Blut, da die Anwesenheit von Erythrozyten, bzw. Blutplasma sowohl an der Hg-Tropf- als auch an der Platinelektrode den Analysenvorgang stört (Gleichmann 1960).

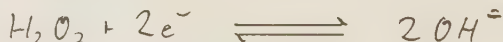
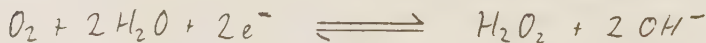
Die Möglichkeit der pO_2 -Messung im Blut wurde erstmals von Davis und Brink

1942 (vgl. Gleichmann 1960) eröffnet. Sie formulierten das Prinzip der "Recessed Electrode", bei dem eine Platinelektrode durch eine Sauerstoffdurchlässige Kollodiumschicht vom Meßmedium getrennt wurde. Die Elektrodenoberfläche kam dadurch nicht mehr mit den störenden Einflüssen der Analysenflüssigkeit in Berührung.

Ein weiterer entscheidender Schritt gelang Clark mit der gemeinsamen Anordnung von Platin- und Bezugselektrode in einer Elektrolytlösung, die durch eine Zellophanmembran vom Meßmedium getrennt war (Clarkprinzip, Clark 1953/56). Trotz dieser Verbesserung kam es bei dieser Methode immer noch zu Störungen. Dies dürfte daran liegen, daß die Membran der Clarkelektrode nicht stabilisiert und so durch mechanische Belastungen beeinflusbar war. Zudem bestand das Gehäuse aus Sauerstoffdurchlässigem Plexiglas, wodurch eine weitere Störgröße gegeben war, da Sauerstoff durch das Gehäuse an die Platindrähte gelangen und dort reduziert werden konnte. Gleichmann und Lübbers beseitigten diese Schwierigkeiten durch die Entwicklung einer stabilisierten Ganzglas-Platinelektrode (Gleichmann 1960), die 1966 von Kessler und Lübbers zur Platin-Mehrdraht-Oberflächenelektrode weiterentwickelt wurde (Kessler 1966).

4.3.2. Wissenschaftliche Grundlagen der pO_2 -Messung

Bei der polarographischen Analyse von Sauerstoff laufen folgende Vorgänge ab: Durch Anlegen einer negativen Spannung an die Platinelektrode wird der an ihre Oberfläche diffundierende Sauerstoff durch Aufnahme von zwei Elektronen zur H_2O_2 und von zwei weiteren Elektronen zu Hydroxidionen reduziert. Dieser Vorgang läßt sich durch folgende Gleichungen darstellen:



Je mehr Sauerstoffmoleküle reduziert werden, desto stärker ist der im

Polarographischer Messkreis

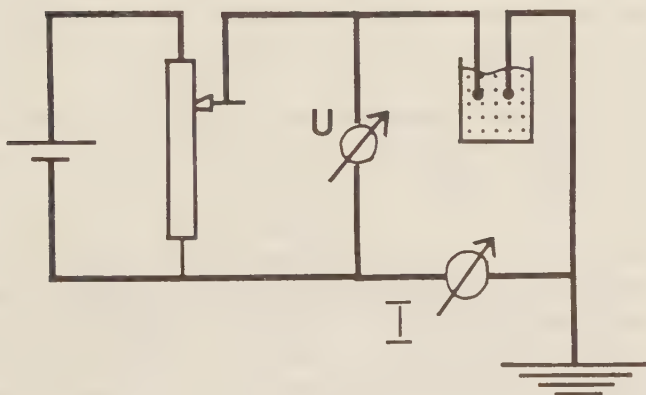


Abbildung 6: Das Schematische Schaltbild des polarographischen Meßkreises zeigt eine Gleichspannungsquelle, ein Potentiometer und ein Voltmeter U zur Kontrolle der Spannung, Meß- und Bezugselektrode in einer Elektrolytlösung sowie ein Amperemeter I zur Messung des Stroms.

Meßkreis fließende Strom (Diffusionsstrom). Bei Erhöhung der angelegten Spannung steigt dieser Strom an bis in jedem Augenblick alle an der Platinoberfläche ankommenden Sauerstoffmoleküle reduziert werden. Die Sauerstoffkonzentration ist dann an der Elektrodenoberfläche gleich Null. Die Stromstärke ist durch eine weitere Erhöhung der Spannung nicht mehr beeinflussbar und wird allein durch die Menge des nachdiffundierenden Sauerstoffs bestimmt. Der Bereich des sogenannten Diffusionsgrenzstroms ist erreicht. Dieser nimmt mit dem Sauerstoffgehalt einer Lösung zu und ist dem Sauerstoffpartialdruck direkt proportional.

Der Polarographische Meßkreis bestehend aus regulierbarer Spannungsquelle, Platin- und Silberbezugselektrode in Elektrolytlösung, sowie einem Volt- und Amperemeter ist in Abb. 6 dargestellt.

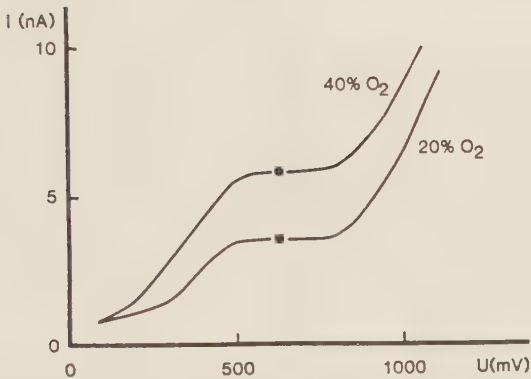
Stellt man die in dieser Meßanordnung mit verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen bei jeweils langsamer Steigerung der Spannung gemessenen Stromstärken graphisch gegen die Spannung dar, so erhält man die in Abb. 7 oben dargestellten Kurven. Der Plateaubereich, der dem für die jeweilige Sauerstoffkonzentration charakteristischen Diffusionsgrenzstrom entspricht, wird bei einer Spannung von 0,5 bis 0,6 Volt, der Betriebsspannung der Elektrode erreicht.

Trägt man die Plateauwerte der Stromstärke gegen die jeweilige Sauerstoffkonzentration auf, so ergibt sich eine lineare Beziehung, die Eichgerade der Elektrode (Abb. 7 unten). Bei konstanter Betriebsspannung kann nun aus den gemessenen Stromwerten die jeweilige Sauerstoffkonzentration im Meßmedium von der Kurve abgelesen bzw. berechnet werden (vgl. Gleichmann 1960).

4.3.3. Aufbau der MDO

Die in dieser Arbeit verwendete MDO (Abb. 8) besteht aus 8 Platindrähten mit einem Durchmesser von je 15 μ eingegossen in ein Glasgehäuse, das wiederum von der Ag-AgCl Bezugselektrode eingefasst wird. Ein Zellophanplättchen wird durch einen PVC-Sicherungsring, die den Elektrolytraum

POLAROGRAPH



KALIBRIERGERADE

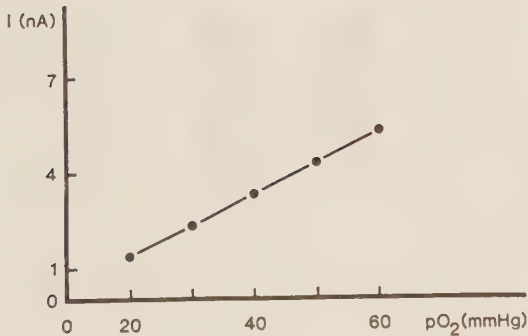


Abbildung 7: Die obere Kurve zeigt im schematischen Beispiel zwei Polarogramme bei verschiedenen O₂-Konzentrationen. Dargestellt ist der gemessene Strom I gegen die angelegte Spannung U. Ist Sauerstoff in der Analysenlösung vorhanden ergibt sich bei etwa 600mV ein Plateau bei den gemessenen Stromwerten. Trägt man wie in der unteren Kurve die im Plateaubereich bestimmten Stromwerte gegen die jeweilige Sauerstoffkonzentration auf, so erhält man die Kalibriergerade der Elektrode. (nach Gleichmann 1960)

abschließende Teflonmembran durch einen Gummiring fixiert. Die gesamte Aufsetzfläche beträgt $7,5 \text{ mm}^2$, das Gewicht ca. 1,5 Gramm. Bei der verwendeten Teflonmembran mit einer Stärke von 25μ hat jeder der 8 Platindrähte einen halbkugeligen Einzugsbereich, der mit einem Radius von etwa 25μ ins Gewebe reicht (Kessler 1976). Das Gewicht von 1,5 Gramm kann ohne Einschränkung der Kapillardurchblutung getragen werden (Kessler 1976). Die Kontrollversuche zeigten daß sich die Sauerstoffdruckverteilungskurven auch nach mehrmaliger Messung nicht änderten

4.3.4. Handhabung der MDO

Vor jeder Messung muß die Elektrode neu bezogen werden. Zunächst wird auf einem Holzblock mit glatter Oberfläche Siliziumkarbidpulver mit destilliertem Wasser zu einem flüssigen Brei aufgeschwemmt. Die Elektrode wird nun mit geringem Druck und unter ständigem Drehen mehrmals, immer in Richtung der Holzmaserung über den Block gezogen. Dadurch werden Verunreinigungen und Ablagerungen von der Oberfläche der Elektroden entfernt. Die Poliersuspension wird anschließend mit destilliertem Wasser und KCl Lösung abgespült. Nun wird ein mit 0,2 molarer KCl Lösung getränktes Zellophanplättchen glatt und vor allem luftblasenfrei auf die Oberfläche der MDO gelegt und mit einem PVC Ring fixiert. Ein Tropfen KCl Lösung wird auf die Oberfläche gegeben und mit der Teflonmembran wiederum ohne Falten und Luftblasen umschlossen. Die Teflonfolie wird mit einem Gummiring unter Spannung gesichert, so daß beide Membranen der Aufsetzfläche der MDO eng anliegen.

Die neu bezogene Elektrode durchläuft in ihrer Polarisationscharakteristik verschiedene Phasen, das Meßsignal ist zunächst noch instabil und die Elektrode zur Messung noch nicht geeignet. Bringt man die neu bezogene Elektrode in ein sauerstoffhaltiges Medium und legt die konstante Betriebsspannung an, kann man vier Phasen beobachten.

In Phase 1 mit einer Dauer von bis zu einer Minute zeigt die Elektrode einen starken Abfall des Meßsignals.

Phase 2 zeigt eine ebenfalls zu kleineren Stromwerten gerichtete Drift von

MEHRDRAHT - OBERFLÄCHENELEKTRODE (Kessler - Lübbers)

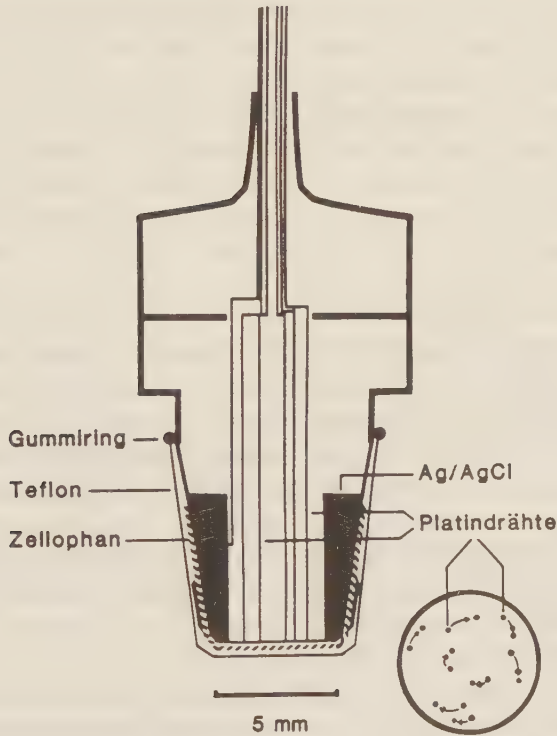


Abbildung 8: Schematischer Querschnitt durch die Mehrdraht-Oberflächen-Elektrode nach Kessler und Lübbers. Mehrere Platindrähte sind in ein Glasgehäuse eingeschmolzen, das wiederum von der Silber-Silberchloridbezugselektrode ummantelt wird. Zum Schutz vor Ablagerungen und zur Stabilisierung der Diffusionsstrecke ist die MDO mit zwei Membranen (Zellophan und Teflon) überzogen. Rechts unten ist eine Aufsicht auf die Auflagefläche der MDO dargestellt. Durch leichtes Drehen ändert sich die Lage der einzelnen Platinelektroden auf dem Gewebe; es können viele Einzelmessungen in kürzester Zeit durchgeführt werden.

5 bis 10 Prozent pro Stunde und eine Dauer von bis zu 3 bis 4 Stunden. Da die Drift bereits nach einer Stunde linear verläuft kann unter Voraussetzung von Zwischeneichungen und rechnerischer Driftkorrektur ab diesem Zeitpunkt gemessen werden.

Die stabile Phase 3 mit einer Drift von nur 2 bis 5 Prozent pro Stunde dauert bis zu 10 Stunden und ist die eigentliche Meßphase.

In der Phase 4 kommt es zu einer unkontrollierten nichtlinearen Drift des Meßsignals, die Elektrode muß neu poliert und bezogen werden.

4.3.5. Die Eichung

Die Elektrode wurde in vitro geeicht, wobei die Temperatur des flüssigen Eichmediums der zuvor ermittelten Temperatur der Organoberfläche angepaßt wurde. Es wurden mit 0,9 prozentiger NaCl Lösung gefüllte Glaszylinder mit einem Durchmesser von 8 mm verwendet. Diese wurden in einem Wasserbad temperiert und vom Boden aus mit den Eichgasen durchströmt. Es standen Eichgase mit reinem Stickstoff, 5 Volumenprozent O_2 und 10 Volumenprozent O_2 sowie Raumluft zur Verfügung. Die Elektrode wurde zur Eichung etwa vier mm tief in die Lösung eingetaucht, die Meßsignale wurden aufgezeichnet und anschließend ausgewertet.

4.3.6. Auswertung der Meßsignale

Die von den acht Amperemetern gewonnen Meßsignale wurden von vier Zwei-Kanalschreibern analog aufgezeichnet. Der Abstand zwischen der in Stickstoff gewonnenen Linie (= Nulllinie) und der Fünfprozentlinie wurde in Millimeter gemessen und der pO_2 der beim aktuellen Barometerdruck einem Sauerstoffgehalt von 5% entspricht durch diesen Abstand dividiert. Es resultierte ein Umrechnungsfaktor F mit der Einheit mmHg/mm.

Nun wurden die Nulllinien der Eichungen vor und nach der pO_2 Messung durch eine gerade Linie verbunden, der Abstand der während des Experiments gewonnen Linien von dieser Linie in Millimeter gemessen und durch Multiplikation mit dem Faktor F zu pO_2 -Werten umgerechnet.

4.3.7. Das Aufsetzen der Elektrode auf der Leber

Die MDO soll dem Organ ohne Druck, aber auch ohne Zwischenraum zwischen Organoberfläche und Aufsetzfläche plan aufliegen. Man verwendet dazu ein Führungsgehäuse für die Elektrode das durch die Sogwirkung eines mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Filzstückchens dem Organ flach aufliegt. Die Elektrode wird durch die Führung am Kippen gehindert und liegt - in der senkrechten Achse frei beweglich - mit ihrem geringen Gewicht der Leberoberfläche auf.

4.3.8. Die pO_2 -Messung am Herzen

Da die Bestimmung des myokardialen Gewebesauerstoffdrucks am schlagenden Herzen vorgenommen werden sollte, mußte die Elektrode hier einerseits fest auf der Herzoberfläche fixiert werden, sollte aber andererseits für die Eichungen leicht entfernt und wieder aufgesetzt und für die Gewinnung vieler Meßwerte problemlos in ihrer Halterung gedreht werden können. Dabei mußte jede Schädigung des Gewebes an der Meßstelle selbst vermieden werden.

Es wurde eine Modifikation der kürzlich von Klövekorn beschriebenen Methode am Institut etabliert (Klövekorn 1986). Hierfür wurde eine flexible Silikon-Kautschukplatte aus einem Zweikomponentengemisch und einem elastischen Nylonnetz hergestellt. Die Silikonmasse (Silgel 604A) und der Härter (Silgel 604B, beide Wackerchemie GmbH, München) wurden in eigens für diesen Zweck ermitteltem Verhältnis gemischt und auf eine mit einem Nylonnetz gespannte Glasplatte ausgeossen. Eine zweite Glasplatte wurde mit einem definierten Abstand von einem Millimeter aufgepreßt, so daß eine gleichmäßig dicke Rohplatte entstand. Aus dieser wurden geeignete Halteplatten ausgeschnitten, in die jeweils ein Loch für die Halteringe gestanzt wurde.

Die Halteringe (Abb. 9) wurden aus einem PVC-Rohr hergestellt. Der untere Einschnitt dient als Fassung für die Halteplatte. Der obere Einschnitt hat je zwei gegenüberliegende Einschlitzungen. Ein Gummiring um diesen Einschnitt gespannt ragt also in den zylindrischen Führungskanal des Halterings. Wird die Elektrode in diesen Kanal eingeführt verdrängt sie den Gummiring nach außen und wird so von diesem in Position gehalten.

ELEKTRODENHALTERUNG

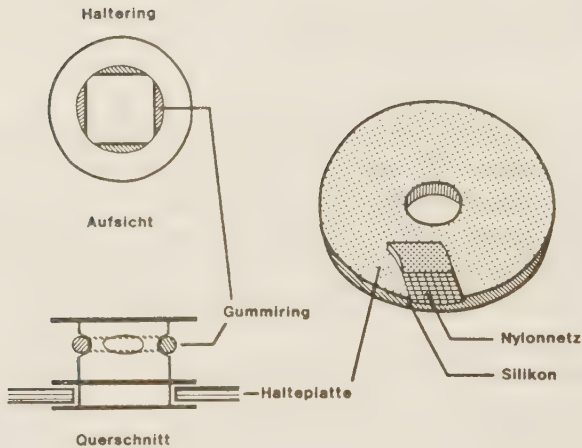


Abbildung 9: Die Elektrodenhalterung für die Messung des Oberflächen-Gewebe- pO_2 am in situ schlagenden Herzen. Links Aufsicht und Querschnitt durch den Haltering aus PVC. Rechts die Halteplatte aus Silikonkautschuk mit dem eingegossenen Nylonnetz und dem Stanzloch für den Haltering; Beschreibung siehe Text.

Die Halteplatte mit Haltering wurde durch atraumatische Nähte (5,0 Prolene) herzbasisnah auf das Myokard fixiert. Es wurde darauf geachtet, daß keine Blutgefäße unter dem Haltering liefen und daß auch durch die Fixationsnähte kein Koronargefäß beeinträchtigt wurde.

4.3.9. Die Vielpunkt-Meßtechnik

Für die Aufnahme einer repräsentativen Stichprobe aus dem Sauerstoffdruckfeld eines Gewebeareals ist aus den, zu Beginn dieses Kapitels erläuterten Gründen, eine Vielzahl von Messungen erforderlich (Lübberts 1977, Kessler 1976, Nylander 1983). Mit der MDO sind acht simultane Meßwertbestimmungen möglich. Zu jeder Histogrammaufnahme wurde deshalb die Elektrode 12 bis 15 mal in ihrem Gehäuse bzw. in ihrem Haltering ein Stückchen gedreht und jeweils etwa eine Minute gewartet bis sich die neuen pO_2 -Werte stabilisiert hatten. So konnten in 15 Minuten 96 bis 120 Einzelmeßwerte erhoben werden.

4.3.10. Die Darstellung der Meßwerte

Bei der Darstellung der pO_2 -Meßwerte steht man vor der Notwendigkeit möglichst viel Information möglichst anschaulich darstellen zu müssen. In dieser Arbeit werden die pO_2 -Werte in Form von Sauerstoffdruckverteilungskurven, kurz pO_2 -Histogrammen aufgeführt. Dazu werden die Einzelwerte in Klassen von je fünf bzw. zehn mmHg eingeteilt und ausgezählt. Die Zahl der Einzelmessungen, die in jede Klasse fällt, wird auf 100 bezogen und graphisch als Säule über dem jeweiligen pO_2 -Bereich dargestellt (vgl. Abb. 10).

Mit einem Blick kann so die Lage des O_2 -Histogramms relativ zur X-Achse und damit die Höhe der pO_2 -Werte, die Breite des Histogramms als Maß für die Streuung, sowie an der Form des Histogramms das Verteilungsmuster der pO_2 -Werte erfaßt werden. Besondere Aufmerksamkeit verdienen die niedrigsten Werte, wobei Nullwerte, aber auch der Bereich zwischen 0 und 5 mmHg als potentiell kritisch angesehen werden. Dabei zeigt sich der Vorteil der Histogrammdarstellung, da bei solchen Verteilungskurven mit Meßwerten im

pO_2 -HISTOGRAMM

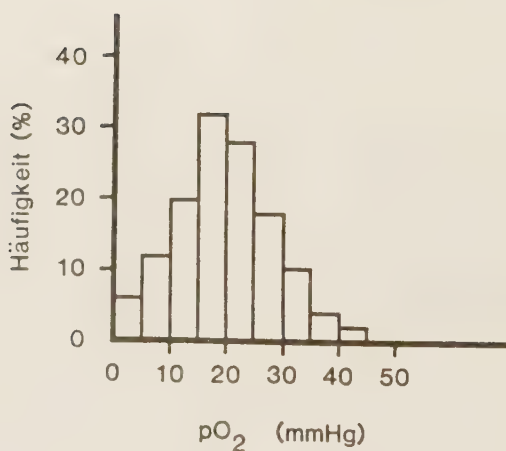


Abbildung 10: Schematisches Beispiel für die Darstellung einer pO_2 -Verteilungskurve als Histogramm. Die x-Achse ist in Klassen zu je 5 mmHg unterteilt, die y-Achse gibt die Häufigkeit der in einer Klasse gemessenen pO_2 -Werte in Prozent wieder. Im angegebenen Beispiel lagen also etwa 6 % der Meßwerte im Bereich von 0-5 mmHg, 12 % zwischen 5 und 10 mmHg usw.

kritischen Bereich der Mittelwert bzw. Median meist noch im unauffälligen Bereich liegt. Ohne die Histogrammdarstellung würde die wichtige Information über diesen hypoxischen Bereich im Gewebe, der den sogenannten toten Ecken des O_2 -Druckfeldes entspricht, verloren gehen (Lübbers 1977).

5. Statistik

Die Ergebnisse sind in den Tabellen jeweils als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung dargestellt.

Die Statistik wurde mit kommerziell erhältlichen Programmen auf einem IBM-Personalcomputer AT (IBM Corp. USA) gerechnet. Änderungen innerhalb der Versuchsgruppen wurden jeweils durch die Rang-Variationsanalyse nach Friedman nachgewiesen. Zur Identifizierung der Versuchsphasen, in denen ein Meßwert signifikant von der Kontrollphase abweicht, wurden multiple Vergleiche nach Nemenyi angeschlossen. Zur Prüfung der Frage, ob Isoflurane und Enflurane signifikant unterschiedliche Veränderungen der in der Kontrollphase erhobenen Meßdaten bewirken, wurde der Fisher-Pitman-Test verwendet (vgl. Sachs 1984). Ein direkter Vergleich der Kontrollgruppe mit der Isoflurane- bzw. Enfluranegruppe ist nach den strengen Maßstäben der Statistik nicht möglich, da die Daten der Kontrollgruppe erst nach Abschluß der anderen Versuche und nicht im randomisierten Wechsel erhoben wurden.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0.05$) wird die Null-Hypothese verworfen, die geprüften Daten werden als signifikant unterschiedlich angesehen. Beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 1% ($p < 0,01$) so wird dies eigens angegeben.

C. ERGEBNISSE

1. Kontrollgruppe

Die Ergebnisse in der Kontrollgruppe sind in den Tabellen 1-4 und in der Abb. 12 zusammengefaßt. Weder in der Hämodynamik noch bei den Blutgasen ergaben sich signifikante Veränderungen über die Beobachtungszeit (Tabelle 1 und 2). Die Parameter der globalen Sauerstoffbilanz von Herz und Leber wie organvenöser pO_2 , O_2 -Angebot, oder O_2 -Verbrauch blieben im wesentlichen unverändert (Tabelle 3 und 4).

Auch die Sauerstoffdruckverteilungskurven, die an der Oberfläche des Herz- bzw. Lebergewebes gemessen wurden blieben über die Versuchsdauer konstant (Abb. 11).

OBERFLÄCHEN-GEWEBE pO_2

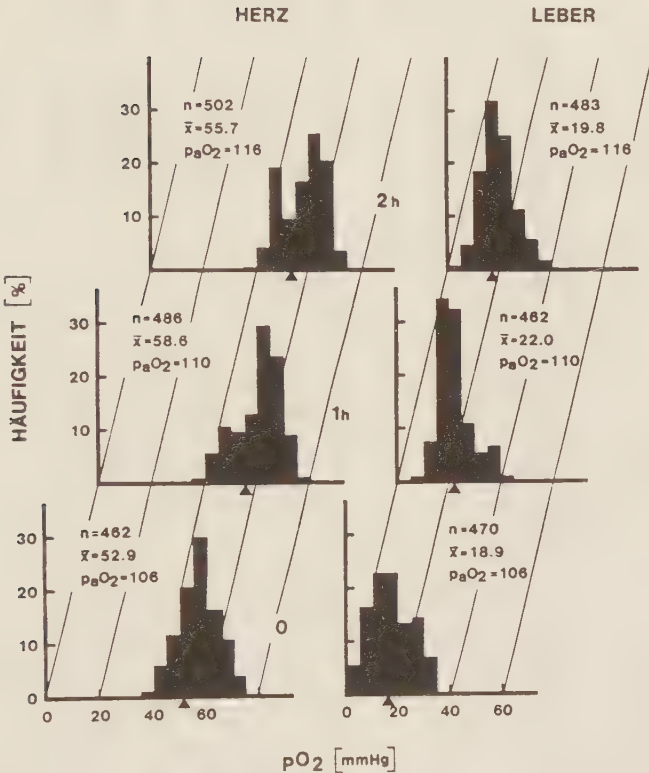


Abbildung 11: Der Verlauf des oberflächen-Gewebe- pO_2 von Herz und Leber in der Kontrollgruppe nach 0, 1h und 2h Basisanästhesie. Die x-Achse gibt den Gewebe pO_2 wieder und ist in Klassen von je 5 mmHg unterteilt. Die y-Achse zeigt die Häufigkeit der pO_2 -Werte je Klasse in Prozent an. Es sind die Summenhistogramme aus den Einzelmessungen aller sechs Kontrolltiere dargestellt. Zu jedem Histogramm ist die Zahl der Einzelmessungen (n), der Mittelwert ($\bar{x}$) und der korrespondierende arterielle pO_2 ($p_a O_2$) angegeben

		0	1 h	2 h
HF	(min ⁻¹)	90 ± 13	81 ± 14	83 ± 12
RAP	(mmHg)	4,1 ± 2,0	3,6 ± 1,2	4,3 ± 1,2
LAP	(mmHg)	4,7 ± 2,0	4,7 ± 2,6	5,1 ± 2,3
MPAP	(mmHg)	14,9 ± 1,5	15,1 ± 1,0	16,1 ± 1,7
MAP	(mmHg)	90 ± 11	85 ± 10	85 ± 8
HZV	(ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	137 ± 33	119 ± 18	123 ± 20
SV	(ml)	44 ± 15	42 ± 12	41 ± 8
TPR	(dyn sec cm ⁻⁵)	1917 ± 586	2030 ± 391	1995 ± 437
PVR	(dyn sec cm ⁻⁵)	215 ± 77	238 ± 92	253 ± 71

Tabelle 1: Herzfrequenz (HF), rechter und linker Vorhofdruck (RAP und LAP), mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP), mittlerer arterieller Druck (MAP), Herzminutenvolumen (HZV), Schlagvolumen (SV), totaler peripherer Widerstand (TPR) und pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) bei Kontrolle (0) und nach 1 h und 2 h Basisanästhesie. x ± S.D.

	0	1 h	2 h
art pO ₂	(mmHg)	106 ± 9	110 ± 5
art pCO ₂	(mmHg)	38 ± 1	36 ± 2
art pH		7,36 ± 0,02	7,34 ± 0,03
Hb	(mg 100ml ⁻¹)	10,1 ± 0,9	10,1 ± 0,8
art O ₂ -Gehalt	(Vol %)	13,5 ± 1,3	13,5 ± 1,1
ven pO ₂	(mmHg)	46 ± 4	46 ± 4
ven O ₂ -Gehalt	(Vol %)	9,8 ± 1,2	9,7 ± 1,2
AVDO ₂	(Vol %)	3,5 ± 0,6	3,7 ± 0,5
O ₂ -Verbrauch	(ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	4,8 ± 0,2	4,4 ± 0,1
			4,7 ± 0,1

Tabelle 2: Arterieller Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck (art pO₂ und art pCO₂), arterieller pH (art pH), Hämoglobingehalt (Hb), arterieller O₂-Gehalt (art O₂-Gehalt), gemischtvenöser O₂-Partialdruck (ven pO₂) und O₂-Gehalt (ven O₂-Gehalt), arterio-gemischtenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVDO₂) und Gesamtkörper-Sauerstoffverbrauch pro kg Körpergewicht (O₂-Verbrauch) bei Kontrolle und nach 1 h und 2 h Basisanästhesie.

x ± S.D.

		0	1 h	2 h
$V_{\max}$	(dl/dt)	$3,29 \pm 0,30$	$3,19 \pm 0,27$	$3,17 \pm 0,32$
LV-Leistung	(W)	$0,75 \pm 0,20$	$0,61 \pm 0,11$	$0,64 \pm 0,16$
RBF-LV	(ml min ⁻¹ 100g ⁻¹)	$78,8 \pm 22,1$	$80,4 \pm 20,0$	$92,2 \pm 22,1$
R-LV	(mmHg min ml ⁻¹)	97 ± 26	90 ± 19	80 ± 26
cv pO ₂	(mmHg)	$32,5 \pm 3,0$	$33,5 \pm 2,6$	$35,5 \pm 5,8$
cv AVDO ₂	(Vol%)	$7,0 \pm 0,6$	$6,7 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,9$
LV O ₂ -A	(ml min ⁻¹ 100g ⁻¹)	$10,6 \pm 3,2$	$10,8 \pm 3,0$	$12,6 \pm 4,2$
LV O ₂ -V	(ml min ⁻¹ 100g ⁻¹)	$5,6 \pm 1,8$	$5,4 \pm 1,0$	$5,8 \pm 1,4$
LV O ₂ -A/O ₂ -V		$1,9 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,6$

Tabelle 3: Maximale Verkürzungsgeschwindigkeit ($V_{\max}$), Herzleistung (LV-Leistung), linksventrikulärer Blutfluß (RBF-LV) und Gefäßwiderstand (R-LV), coronarvenöser pO₂ (cv pO₂), arterio-coronarvenöse O₂-Gehaltsdifferenz (cv AVDO₂), linksventrikuläres O₂-Angebot (LV O₂-A) und O₂-Verbrauch (LV O₂-V) sowie das Verhältnis von O₂-Angebot und O₂-Verbrauch (LV O₂-A/O₂-V) bei Kontrolle (0) und nach 1 h und 2 h Basisanästhesie. $\bar{x} \pm S.D.$

	0	1 h	2 h
RBF ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$)	117 $\pm$ 41	119 $\pm$ 36	121 $\pm$ 28
L-ven PO_2 (mmHg)	36,8 $\pm$ 5,6	36,2 $\pm$ 5,4	37,6 $\pm$ 7,0
Spl AVDO ₂ (Vol %)	6,1 $\pm$ 1,2	6,6 $\pm$ 2,3	6,3 $\pm$ 1,9
Spl O ₂ -A ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	3,35 $\pm$ 1,11	3,42 $\pm$ 1,20	3,59 $\pm$ 1,36
Spl O ₂ -V ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	1,29 $\pm$ 0,20	1,39 $\pm$ 0,22	1,43 $\pm$ 0,13
Spl O ₂ -A/O ₂ -V	2,3 $\pm$ 0,4	2,2 $\pm$ 0,6	2,4 $\pm$ 0,9

Tabelle 4: Lebergesamtdurchblutung (RBF), Lebervenöser pO_2 (L-ven pO_2), arterio-lebervenöse O_2 -Gehaltsdifferenz (Spl AVDO₂), Sauerstoffangebot und -verbrauch von Leber und portalvenösem Stromgebiet (Spl O₂-A und Spl O₂-V) sowie das Verhältnis von O₂-Angebot und O₂-verbrauch (Spl O₂-A/O₂-V) bei Kontrolle und nach 1 h und 2 h Basisanästhesie.

$\bar{x} \pm \text{S.D.}$

2. Anästhetikagruppe

2.1. Hämodynamik

Die Daten zur Hämodynamik sind in den Tabellen 5 und 6 zusammengefaßt. Im Einzelnen wurden folgende Befunde erhoben.

2.1.1. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz zeigte während Applikation beider Anästhetika eine abnehmende Tendenz, die statistisch jedoch nicht signifikant war.

2.1.2. Füllungsdrucke

Die Füllungsdrucke für das rechte und das linke Herz, der rechte und linke Vorhofdruck (RAP, LAP) wurden durch Infusions- und Transfusionstherapie während der gesamten Versuchsdauer konstant gehalten. Dazu waren den Versuchstieren jeweils eine Woche vor dem Versuchstermin 700 bis 800 ml Blut abgenommen und bei $+4^{\circ}\text{C}$ gelagert worden.

2.1.3. Pulmonalarterieller Druck und pulmonaler Gefäßwiderstand

Der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP) betrug in der Kontrollphase in beiden Gruppen etwa 18 mmHg und nahm mit beiden Anästhetika um ca 2 mmHg ab. Der Pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) änderte sich nicht.

2.1.4. Arterieller Druck

Der mittlere arterielle Druck (MAP) nahm in beiden Gruppen mit zunehmender Anästhetikadosis signifikant ab. Ein MAC Isoflurane bewirkte einen Druckabfall von 45%, ein MAC Enflurane um 48%. Die beiden Narkosegase unterschieden sich damit nicht in ihrer Wirkung auf den MAP (Abb. 12).

2.1.5. Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV), gegeben als Herzminutenvolumen bezogen auf 1 Kg Körpergewicht, nahm mit beiden Anästhetika signifikant ab. Ein MAC Isoflurane führte zu einer Verminderung des HZV um 20%, ein MAC Enflurane dagegen um 35%. Der Unterschied zwischen Isoflurane und Enflurane war signifikant.

2.1.6. Schlagvolumen

Auch beim Schlagvolumen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Wirkung beider Anästhetika. Ein MAC Isoflurane bewirkte eine Abnahme des Schlagvolumens um 14%, ein MAC Enflurane um 30%.

2.1.7. Peripherer Gefäßwiderstand

Isoflurane führte zu einem bei 1,0 MAC signifikanten Abfall des totalen peripheren Widerstands (TPR) um 38%, während 1 MAC Enflurane den TPR nur um 27% verminderte. Die Wirkung von Isoflurane und Enflurane auf den TPR ist bei 1,0 MAC signifikant unterschiedlich

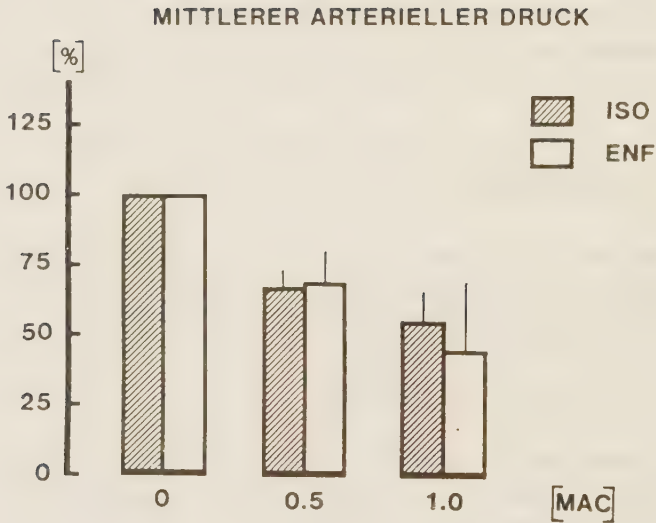


Abbildung 12: Die prozentuale Veränderung des mittleren arteriellen Druckes mit Isoflurane und Enflurane. Die Ausgangswerte sind mit 100 % angegeben, die Werte bei 0,5 und 1,0 MAC sind als prozentualer Anteil des Ausgangswertes dargestellt. Aufgetragen sind Mittelwerte und Standardabweichungen; Absolutwerte siehe Tabelle 6.

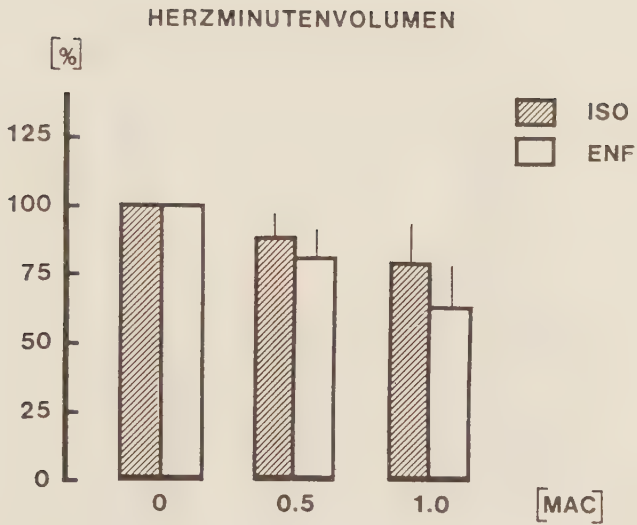


Abbildung 13: Die prozentuale Veränderung des Herzminutenvolumens mit Isoflurane und Enflurane. Die Ausgangswerte sind mit 100 % angegeben, die Werte bei 0,5 und 1,0 MAC sind als prozentualer Anteil des Ausgangswertes dargestellt. Aufgetragen sind Mittelwerte und Standardabweichungen; Absolutwerte siehe Tabelle 6.

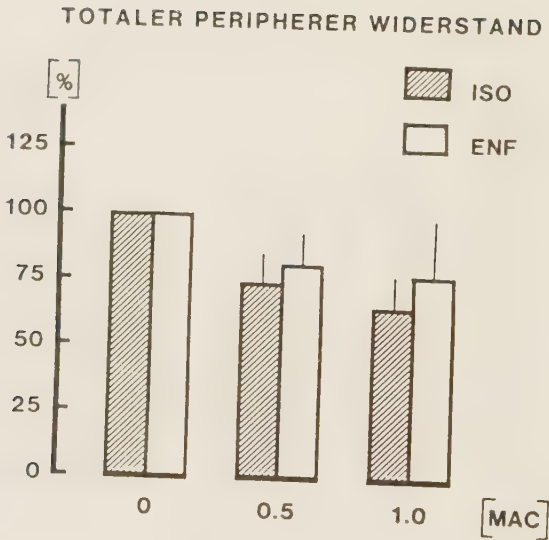


Abbildung 14: Die prozentuale Veränderung des peripheren Gesamtwiderstandes mit Isoflurane und Enflurane. Die Ausgangswerte sind mit 100 % angegeben, die Werte bei 0,5 und 1,0 MAC sind als prozentualer Anteil des Ausgangswertes dargestellt. Aufgetragen sind Mittelwerte und Standardabweichungen; Absolutwerte siehe Tabelle 6.

		n	0	0,5	1,0
HF	(min ⁻¹)				
	ISO	8	93 ± 12	87 ± 13	87 ± 16
	ENF	6	93 ± 8	86 ± 5	84 ± 2
RAP	(mmHg)				
	ISO	8	5,0 ± 2,3	4,9 ± 2,0	6,5 ± 3,1
	ENF	6	5,0 ± 1,7	6,0 ± 1,4	7,3 ± 1,9
LAP	(mmHg)				
	ISO	8	7,0 ± 2,6	7,0 ± 2,6	7,6 ± 2,3
	ENF	6	7,8 ± 2,1	7,4 ± 1,7	7,7 ± 1,7
MPAP	(mmHg)				
	ISO	8	18,3 ± 4,7	16,1 ± 3,6	16,1 ± 3,1
	ENF	6	17,7 ± 1,5	15,0 ± 1,3	15,5 ± 1,1

Tabelle 5: Herzfrequenz (HF), rechter und linker Vorhofdruck (RAP und LAP) und mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP) bei Kontrolle (0) und mit 0,5 und 1,0 MAC Isoflurane bzw. Enflurane.

x ± S.D. + p < 0,05 vs 0

		n	0	0,5	1,0
MAP	(mmHg)				
	ISO	6	110 + 12	73 + 10	60 + 12 ⁺⁺
	ENF	6	100 ± 10	69 ± 14	52 ± 12 ⁺⁺
HZV	(ml min ⁻¹ kg ⁻¹)				
	ISO	8	132 + 35	117 + 33	106 + 34 ⁺⁺
	ENF	6	136 ± 26	111 ± 34	88 ± 33 ^{++o}
SV	(ml)				
	ISO	8	42 + 4	40 + 7	36 + 7 ⁺
	ENF	6	46 ± 12	39 ± 11	32 ± 9 ^{++o}
TPR	(dyn sec cm ⁻⁵)				
	ISO	8	2215 + 447	1594 + 177 ⁺	1383 + 150 ⁺⁺
	ENF	6	1859 ± 484	1535 ± 247 ^o	1355 ± 171 ⁺⁺
PVR	(dyn sec cm ⁻⁵)				
	ISO	8	251 + 84	254 + 72	265 + 85
	ENF	6	200 ± 57	200 ± 46	249 ± 42

Tabelle 6: Mittlerer arterieller Druck (MAP), Herzminutenvolumen (HZV), Schlagvolumen (SV), totaler peripherer Widerstand (TPR) und pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR) bei Kontrolle (0) und mit 0,5 und 1,0 MAC Isoflurane bzw. Enflurane.

x ± S.D. + p < 0,05 und ++ p < 0,01 vs 0; ° p < 0,05 ISO vs ENF

2.2. Blutgase

Die Zusammenfassung der aus den Blutgasanalysen gewonnenen Daten findet sich in den Tabellen 7 und 8. Der arterielle Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck wurden durch Regulation des Sauerstoffanteils der Einatemluft und des Atemminutenvolumens, der pH durch Pufferung mit Natriumbikarbonat konstant gehalten.

Der Hämoglobingehalt des Blutes und dazu parallel der O_2 -Gehalt sank in der Isoflurane-Gruppe leicht ab, während er in der Enflurane-Gruppe konstant gehalten werden konnte.

Der gemischtvenöse pO_2 fiel in beiden Gruppen gleichermaßen um knapp 20% ab und auch der O_2 -Gehalt im venösen Blut sank in beiden Gruppen.

Die arterio-gemischtvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_2$) dagegen blieb unter Isoflurane unverändert, während sie unter Enflurane-Behandlung signifikant anstieg. Der Gesamtkörper O_2 -Verbrauch der Versuchstiere änderte sich durch die Applikation der Inhalationsanästhetika nicht wesentlich.

		n	0	0,5	1,0
art pO ₂	(mmHg)	ISO ENF	8 6	104 ± 4 96 ± 10	104 ± 7 96 ± 11
					99 ± 8 100 ± 9
art pCO ₂	(mmHg)	ISO ENF	8 6	34 ± 2 35 ± 2	33 ± 3 36 ± 2
					35 ± 2 37 ± 3
art pH		ISO ENF	8 6	7,38 ± 0,05 7,39 ± 0,03	7,39 ± 0,05 7,36 ± 0,04
					7,35 ± 0,09 7,36 ± 0,05
ven pO ₂	(mmHg)	ISO ENF	8 6	50 ± 3 50 ± 5	44 ± 3 44 ± 5
					43 ± 4 42 ± 5

Tabelle 7: Arterieller Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck (art pO₂ und art pCO₂) arterieller pH (art pH) und Sauerstoffpartialdruck im gemischtvenösen Blut (ven pO₂) bei Kontrolle (0) und mit 0,5 und 1,0 MAC Isoflurane bzw. Enflurane.

$\bar{x} \pm \text{S.D.}$ + $p < 0,05$ vs 0

		n	0	0,5	1,0
Hb	(g 100ml ⁻¹)	ISO 8 ENF 6	11,8 ± 1,2 10,5 ± 1,2	10,2 ± 0,7 9,6 ± 1,3	9,8 ± 0,8 ⁺ 10,0 ± 1,5
art O ₂ -Gehalt	(Vol%)	ISO 8 ENF 6	15,5 ± 1,6 13,9 ± 1,6	13,4 ± 1,0 12,7 ± 1,7	12,8 ± 1,0 ⁺ 13,3 ± 1,9
ven O ₂ -Gehalt	(Vol%)	ISO 8 ENF 6	11,9 ± 1,4 11,0 ± 1,5	9,8 ± 1,1 9,3 ± 1,8	9,1 ± 1,2 ⁺ 8,8 ± 2,0
AVDO ₂	(Vol%)	ISO 8 ENF 6	3,6 ± 0,5 2,9 ± 0,7	3,6 ± 0,5 3,4 ± 0,9	3,7 ± 0,8 ⁺ 4,4 ± 0,8
O ₂ -V	(ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	ISO 8 ENF 6	4,8 ± 0,2 3,9 ± 0,2	4,2 ± 0,2 3,8 ± 0,3	3,9 ± 0,3 3,9 ± 0,3

Tabelle 8: Hämoglobingehalt (Hb), Sauerstoffgehalt des arteriellen und gemischten Venenbluts (art O₂-Gehalt und ven O₂-Gehalt), die arterio-gemischten Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVDO₂) und der Gesamtkörper-Sauerstoffverbrauch (O₂-V) bei Kontrolle (0) und mit 0,5 und 1,0 MAC Isoflurane bzw. Enflurane.

x ± S.D. + p < 0,05 vs 0 ° p < 0,05 ISO vs ENF

2.3. Herzfunktion und Myokardiale O_2 -Bilanz

Die Ergebnisse dieses Kapitels sind in den Tabellen 9 bis 10 und den Abbildungen 15 bis 21 zusammengefaßt.

2.3.1. Kontraktilität

V_{max} nahm unter Isoflurane von seinem Kontrollwert von 3,85 mit steigender Konzentration auf 90% und 84% ab. Enflurane reduzierte V_{max} von 3,87 auf 82% und 75% (Abb. 15). Ein Originalplot der Bestimmung von V_{max} in der Kontrollphase und mit einem MAC Isoflurane findet sich in den Abbildungen 16 und 17). Mit 1,0 MAC Enflurane war V_{max} signifikant stärker vermindert als mit 1,0 MAC Isoflurane.

2.3.2. Herzleistung

Die Herzleistung, angegeben als Pumpaerbeit des linken Ventrikels pro Sekunde, wurde von beiden Anästhetika auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes gesenkt.

2.3.3. Myokardialer Blutfluß

Die Durchblutung des linken Ventrikels nahm mit Isoflurane zu, während sie mit Enflurane abnahm. Bei 1,0 MAC machte die Steigerung in der Isoflurane-Gruppe 35% aus, während in der Enflurane-Gruppe die Abnahme 25% betrug. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war auf dem 99%-Niveau signifikant.

2.3.4. Koronarvaskulärer Widerstand

Er ermöglicht wurde die Flußzunahme im Herzen unter Isoflurane durch die deutliche Abnahme des koronarvaskulären Widerstands um 41% bei 0,5 und um 63% bei 1,0 MAC. Dagegen nahm der Widerstand der Koronargefäße unter Enflurane nur um 18 bzw. 33% ab.

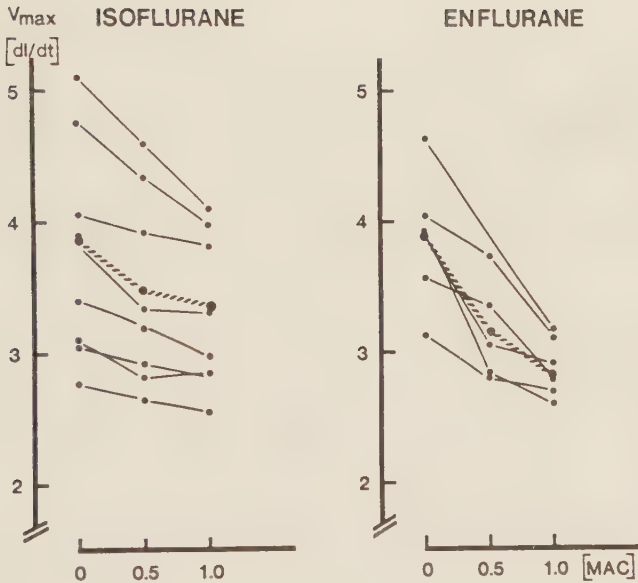


Abbildung 15: Der Kontraktilitätsparameter $V_{\max}$ bei Kontrolle, mit 0,5 und 1,0 MAC Isoflurane (links) sowie mit 0,5 und 1,0 MAC Enflurane (rechts). Es sind sowohl die Einzelverläufe bei allen Versuchstieren (durchgezogene Linien) als auch die Mittelwerte (gebrochene Linien) dargestellt; (vergleiche auch Tabelle 9).

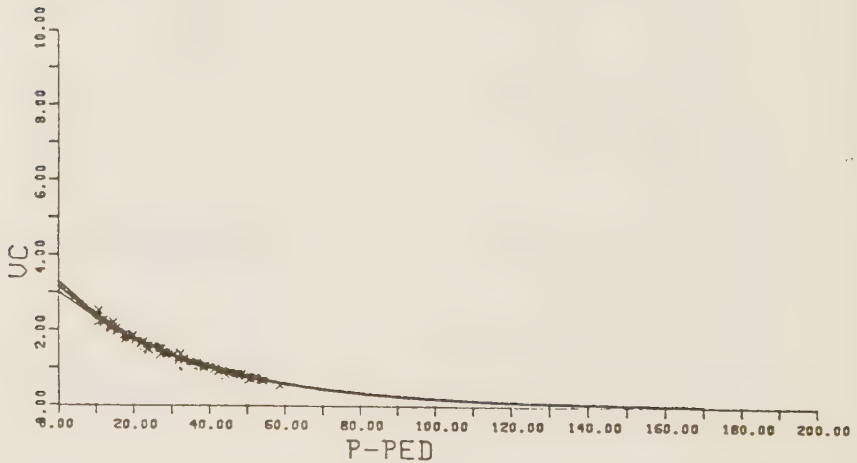
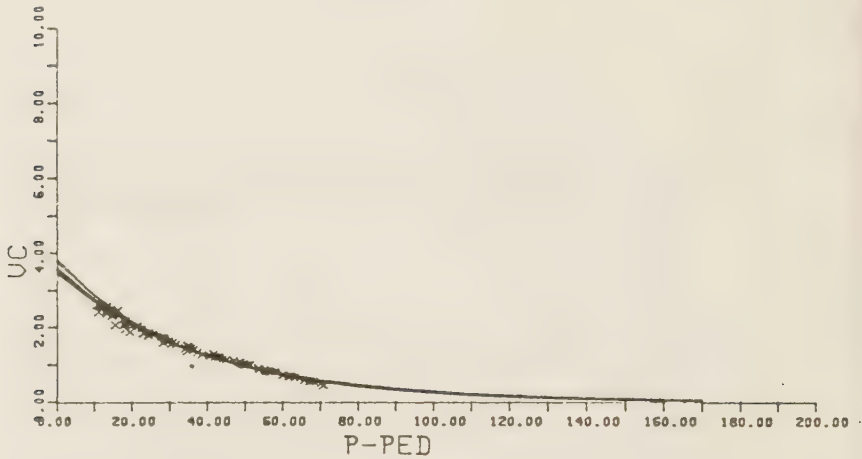


Abbildung 16: Zwei Originalplots der Bestimmung von $V_{\max}$ in einem Versuch aus der Isofluranegruppe; oben Kontrolle; unten mit 0,5 MAC. Die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente (hier VC) ist gegen den linksventrikulären entwickelten Druck (hier P-PED) aufgetragen. Der Schnittpunkt der durch diese Punkte gelegten Exponentialkurve mit der y-Achse ergibt den Wert von $V_{\max}$. Jede Abbildung zeigt eine Kurvenschar von mehreren Einzelbestimmungen aus den Druckkurven von direkt aufeinanderfolgenden Herzaktionen.

2.3.5. Koronarvenöser pO_2 und $AVDO_2$

Der koronarvenöse pO_2 nahm unter Isoflurane deutlich, unter Enflurane nur geringfügig zu (Abb. 17). Die arterio- koronarvenöse O_2 -Gehaltsdifferenz nahm mit Isoflurane um 50% ab, während sie von Enflurane mit nur 8% kaum gesenkt wurde. Bei 1,0 MAC war der Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant (Abb. 18).

2.3.6. O_2 -Angebot und O_2 -Verbrauch des linken Ventrikels

Mit der Durchblutung stieg auch das Sauerstoffangebot an den linken Ventrikel in der Isoflurane-Gruppe leicht an. Deutlich, und bei 1,0 MAC signifikant unterschiedlich von der Entwicklung unter Isoflurane ist der Abfall des O_2 -Angebots in der Enflurane-Gruppe um 37% (Abb. 19).

Der O_2 - Verbrauch wurde von beiden Anästhetika signifikant gesenkt (Abb. 21). Es resultierte eine bei Isoflurane starke und bei Enflurane nur geringe Zunahme des Quotienten von O_2 -Angebot und O_2 -Verbrauch.

2.3.7. Oberflächen-Gewebe- pO_2 des Herzens

Der Verlauf der Sauerstoffdruckverteilungskurven unter Isoflurane und Enflurane ist in Form von Summenhistogrammen in Abb. 21 wiedergegeben. Die Ausgangshistogramme bei Kontrollbedingungen weisen in beiden Gruppen einen glockenförmigen Verlauf mit einem mittleren Gewebe- pO_2 von 64 mmHg in der Isoflurane- und 61 mmHg in der Enflurane-Gruppe auf. Mit zunehmender Anästhetikakonzentration kommt es zu einer mit Isoflurane nur leichten, mit 1,0 MAC Enflurane jedoch deutlichen Linksverschiebung der Histogramme. Die mittleren Gewebe- O_2 -Werte waren bei einem MAC mit Isoflurane um 6 mmHg, mit Enflurane um 15 mmHg vermindert. Die Form und insbesondere die Breite der O_2 -Verteilungskurven wird dabei nicht wesentlich beeinflusst.

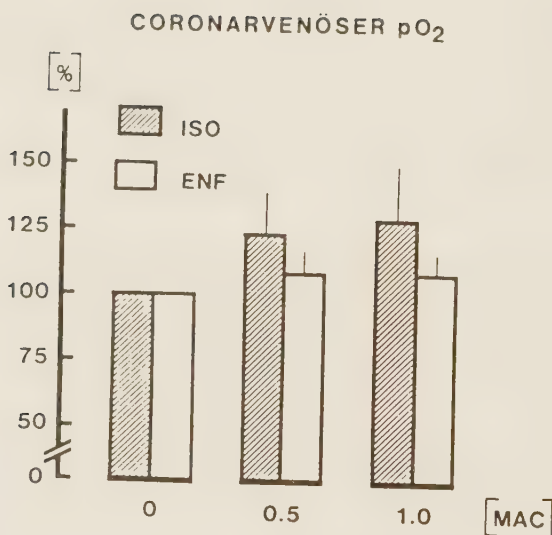


Abbildung 17: Die prozentuale Veränderung des coronarvenösen Sauerstoffdruckes mit Isoflurane und Enflurane. Die Ausgangswerte sind mit 100 % angegeben, die Werte bei 0,5 und 1,0 MAC sind als prozentualer Anteil des Ausgangswertes dargestellt. Aufgetragen sind Mittelwerte und Standardabweichungen; Absolutwerte siehe Tabelle 10.

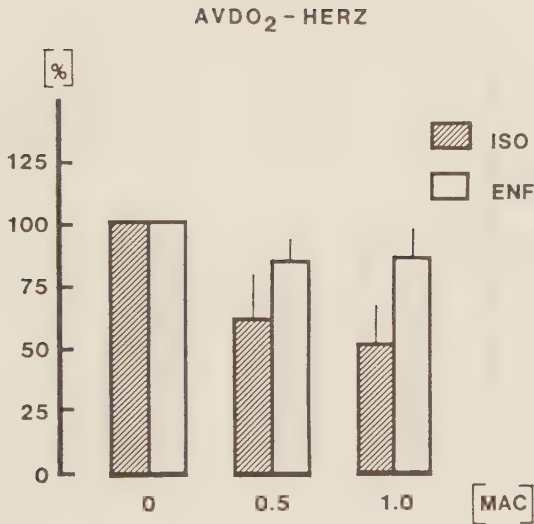


Abbildung 18: Die prozentuale Veränderung der arterio-coronarvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz mit Isoflurane und Enflurane. Die Ausgangswerte sind mit 100 % angegeben, die Werte bei 0,5 und 1,0 MAC sind als prozentualer Anteil des Ausgangswertes dargestellt. Aufgetragen sind Mittelwerte und Standardabweichungen; Absolutwerte siehe Tabelle 10.

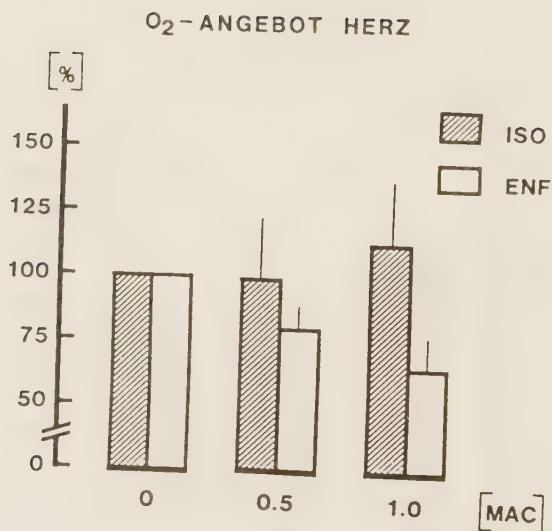


Abbildung 19: Die Veränderung des Sauerstoffangebots an das Herz mit Isoflurane und Enflurane. Die Ausgangswerte sind mit 100 % angegeben, die Werte bei 0,5 und 1,0 MAC sind als prozentualer Anteil des Ausgangswertes dargestellt. Aufgetragen sind Mittelwerte und Standardabweichungen; Absolutwerte siehe Tabelle 10.

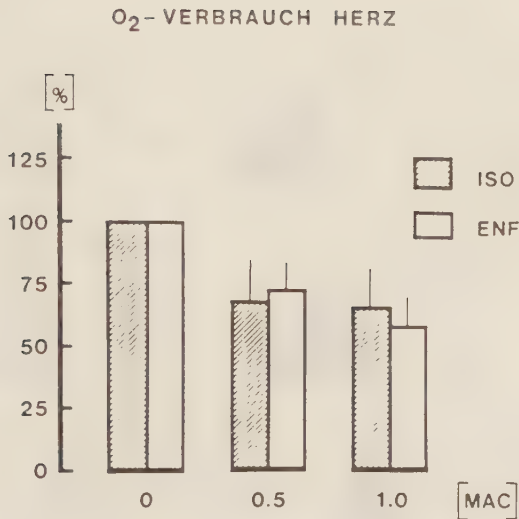


Abbildung 20: Die Veränderung des Sauerstoffverbrauchs des Herzens mit Isoflurane und Enflurane. Die Ausgangswerte sind mit 100 % angegeben, die Werte bei 0,5 und 1,0 MAC sind als prozentualer Anteil des Ausgangswertes dargestellt. Aufgetragen sind Mittelwerte und Standardabweichungen; Absolutwerte siehe Tabelle 10.

OBERFLÄCHEN-GEWEBE pO_2 HERZ

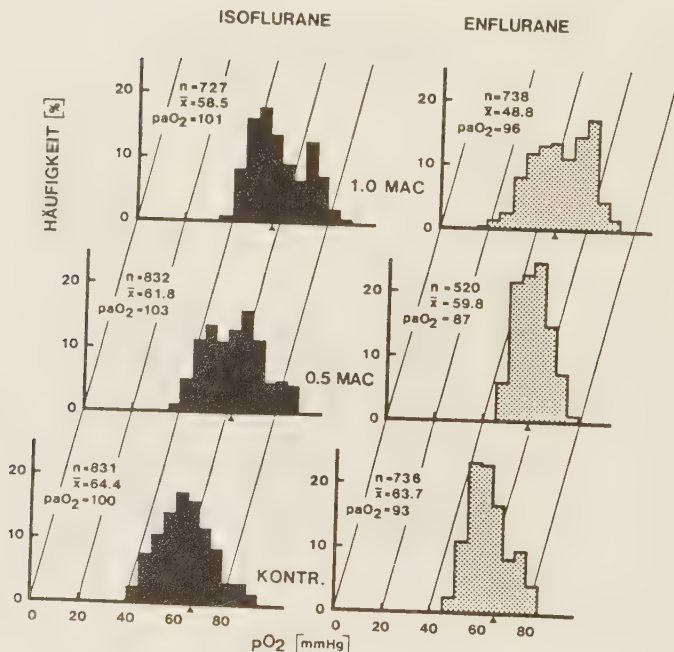


Abbildung 21: Der Oberflächen-Gewebe- pO_2 des Herzens bei Kontrolle und mit 0,5 und 1,0 MAC Isoflurane bzw. Enflurane. Alle Einzelmessungen der jeweiligen Versuchsphasen sind für beide Gruppen zu Summenhistogrammen zusammengefaßt. Die x-Achse gibt den Gewebe pO_2 wieder und ist in Klassen von je 5 mmHg unterteilt. Die y-Achse zeigt die Häufigkeit der pO_2 -Werte je Klasse in Prozent an. Zu jedem Histogramm ist die Zahl der Einzelmessungen (n), der Mittelwert ($\bar{x}$) und der korrespondierende arterielle pO_2 (paO_2) angegeben.

		n	0	0,5	1,0	
$V_{\max}$	(dl/dt)	ISO ENF	8 6	3,85 + 0,82 3,87 ± 0,50	3,48 + 0,66 3,16 ± 0,40	3,23 + 0,64 ⁺⁺ 2,89 ± 0,23 ^{++oo}
Herzleistung	(W)	ISO ENF	8 6	0,96 + 0,29 0,88 ± 0,13	0,57 + 0,20 0,51 ± 0,22	0,44 + 0,22 ⁺⁺ 0,30 ± 0,17 ⁺⁺
RBF-LV	(ml min ⁻¹ 100g ⁻¹)	ISO ENF	8 6	99 + 30 105 ± 17	119 + 53 86 ± 11	136 + 50 ⁺ 71 ± 15 ^{oo}
R-LV	(mmHg min ml ⁻¹)	ISO ENF	8 6	104 + 22 87 ± 21	62 + 25 71 ± 19	38 + 14 ⁺⁺ 58 ± 18 ^o

Tabelle 9: Maximale Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktiven Elemente ($V_{\max}$), die Pumpleistung des linken Ventrikels (Herzleistung), der linksventrikuläre regionale Blutfluß (RBF-LV) und der koronarvaskuläre Widerstand (R-LV) bei Kontrolle (0) und mit 0,5 und 1,0 MAC Isoflurane bzw. Enflurane.

x ± S.D. + p < 0,05 und ++ p < 0,01 vs 0; o p < 0,05 und oo p < 0,01
ISO vs ENF

		n	0	0,5	1,0
cv PO_2	(mmHg)	ISO 8	29,8 $\pm$ 3,0	36,5 $\pm$ 5,7	38,3 $\pm$ 7,2 ⁺⁺
		ENF 6	27,9 $\pm$ 2,2	30,0 $\pm$ 1,3	30,3 $\pm$ 2,4
cv AVDO_2	(Vol%)	ISO 8	9,3 $\pm$ 1,3	5,5 $\pm$ 1,4	4,6 $\pm$ 1,2 ⁺⁺
		ENF 6	8,4 $\pm$ 1,3	7,1 $\pm$ 1,5	7,1 $\pm$ 0,6 ^o
LV $\text{O}_2\text{-A}$	(ml min ⁻¹ 100g ⁻¹)	ISO 8	15,4 $\pm$ 4,8	15,9 $\pm$ 7,2	17,5 $\pm$ 6,7 ^{++oo}
		ENF 6	14,6 $\pm$ 3,3	10,7 $\pm$ 0,7	9,2 $\pm$ 1,3 ^{++oo}
LV $\text{O}_2\text{-V}$	(ml min ⁻¹ 100g ⁻¹)	ISO 8	9,0 $\pm$ 2,3	6,2 $\pm$ 1,9	5,8 $\pm$ 1,1 ⁺
		ENF 6	8,7 $\pm$ 1,0	6,1 $\pm$ 0,9	4,9 $\pm$ 0,8 ⁺
LV $\text{O}_2\text{-A/O}_2\text{-V}$		ISO 8	1,7 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,8 ⁺	3,0 $\pm$ 1,0 ⁺⁺
		ENF 6	1,7 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,4	1,9 $\pm$ 0,3 ⁺

Tabelle 10: Coronarvenöser PO_2 (cv PO_2), arterio-coronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (cv AVDO_2), O_2 -Angebot und O_2 -Verbrauch des linken Ventrikels (LV $\text{O}_2\text{-A}$ und LV $\text{O}_2\text{-V}$) sowie das Verhältnis von Sauerstoffangebot und -Verbrauch (LV $\text{O}_2\text{-A/O}_2\text{-V}$) bei Kontrolle (0) und mit 0,5 und 1,0 MAC Isoflurane bzw. Enflurane.

x $\pm$ S.D. + p < 0,05 und ++ p < 0,01 vs 0; o p < 0,05 und oo p < 0,01 ISO vs ENF

2.4. Sauerstoffbilanz der Leber

Die Daten zur O_2 -Bilanz der Leber sind in Tabelle 11 und den Abbildungen 22 bis 24 zusammengefaßt. In der Enflurane-Gruppe können beim lebervenösen pO_2 und den daraus abgeleiteten Größen nur die Ergebnisse von drei Versuchen dargestellt werden, da bei den anderen Versuchstieren der Katheter aus der Lebervene disloziert, bzw. in einem Fall in einer Zwerchfellvene plazierte war. Für diese Fallzahl ist keine Statistik und somit keine gesicherte Aussage möglich.

2.4.1. Leberdurchblutung

Die Gesamtdurchblutung der Leber (arterieller und portalvenöser Blutfluß) nahm mit beiden Anästhetika ab.

2.4.2. Lebervenöser pO_2 und $AVDO_2$

Der pO_2 im lebervenösen Blut nahm mit steigender Isoflurane-Dosis ab, bei 1,0 MAC war die Abnahme von 20% signifikant. Eine gleichzeitige Zunahme der $AVDO_2$ war ebenfalls mit 1,0 MAC Isoflurane signifikant. Mit Enflurane ergab sich für beide Parameter eine ähnliche Tendenz

2.4.3. O_2 -Angebot und O_2 -Verbrauch von Leber und portalem Stromgebiet.

Das O_2 -Angebot an die Leber und die vorgeschalteten Splanchnikusorgane sank bereits mit 0,5 MAC Isoflurane um 26%, mit 1,0 MAC war der Abfall signifikant. Bei den drei Enflurane-Tieren nahm das O_2 -Angebot noch deutlicher ab (Abb. 22)

Der O_2 -Verbrauch stieg in der Isoflurane-Gruppe in der Tendenz an, bei den drei Enflurane-Tieren nahm er leicht ab (Abb. 23).

Der Quotient aus O_2 -Angebot und O_2 -Verbrauch nahm mit beiden Anästhetika

deutlich ab. Bei 0,5 MAC Isoflurane bereits um 29%, bei 1,0 MAC ist der Abfall um 40% signifikant.

2.4.4. Oberflächen-Gewebe- pO_2

Die Summenhistogramme der Oberflächen-Gewebe- pO_2 -Messungen aus beiden Gruppen sind in Abb. 24 dargestellt. Da zwei Versuchstiere mit deutlich höherem Leber-Gewebe- pO_2 in der Isoflurane-Gruppe waren, ist das Histogramm der Isoflurane-Gruppe in der Kontrollphase nach rechts verbreitert und weist einen höheren Mittelwert als das der Enflurane-Gruppe auf. Dagegen ist der Anteil der potentiell kritischen pO_2 -Werte in der niedrigsten Histogrammklasse annähernd gleich groß. Mit 0,5 MAC wird der Mittelwert von beiden Histogrammen nur geringfügig gesenkt. In der Enflurane-Gruppe zeigt sich jedoch eine deutliche Zunahme der pO_2 -Werte in der niedrigsten Klasse und gleichzeitig erstmals das Auftreten von Meßpunkten bei denen ein Wert von 0 mmHg erhoben wurde. In der Isoflurane-Gruppe dagegen änderte sich die Zahl der niedrigen pO_2 -Werte nicht, die Verringerung des Mittelwerts kommt vor allem durch Verringerung der Zahl der Meßwerte mit hohem pO_2 zustande.

Mit 1,0 MAC zeigen die Histogramme beider Gruppen eine weitere Abnahme des Mittelwerts. Beide Histogramme zeigen jetzt eine gleichgroße Anzahl von niedrigen Werten in der untersten Klasse des Histogramms und etwa 10% aller Werte wurden mit 0 mmHg erhoben.

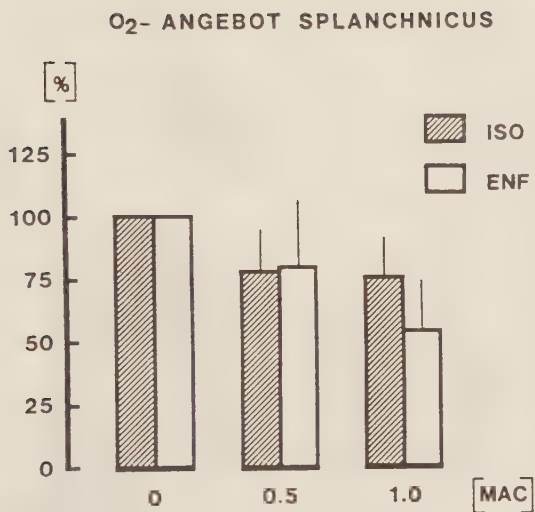


Abbildung 22: Die Veränderung des Sauerstoffangebots an Leber und Splanchnikusorgane mit Isoflurane und Enflurane. Die Ausgangswerte sind mit 100 % angegeben, die Werte bei 0,5 und 1,0 MAC sind als prozentualer Anteil des Ausgangswertes dargestellt. Aufgetragen sind Mittelwerte und Standardabweichungen; Absolutwerte siehe Tabelle 11.

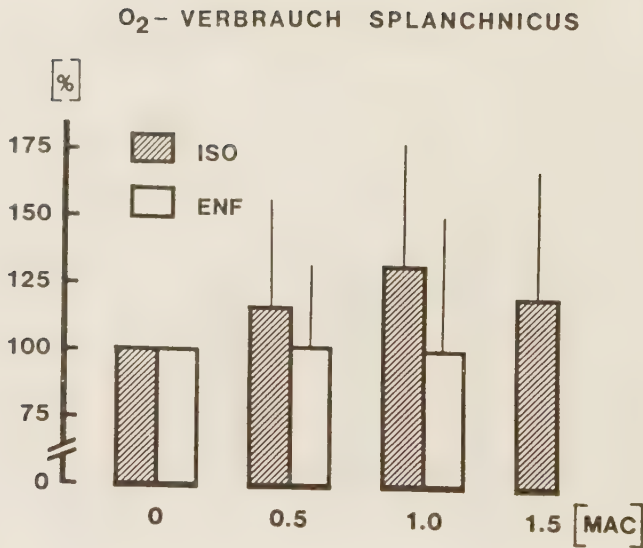


Abbildung 23: Die Veränderung des Sauerstoffverbrauchs von Leber und Splanchnikusorganen mit Isoflurane und Enflurane. Die Ausgangswerte sind mit 100 % angegeben, die Werte bei 0,5 und 1,0 MAC sind als prozentualer Anteil des Ausgangswertes dargestellt. Aufgetragen sind Mittelwerte und Standardabweichungen; Absolutwerte siehe Tabelle 11.

OBERFLÄCHEN - GEWEBE pO_2 LEBER

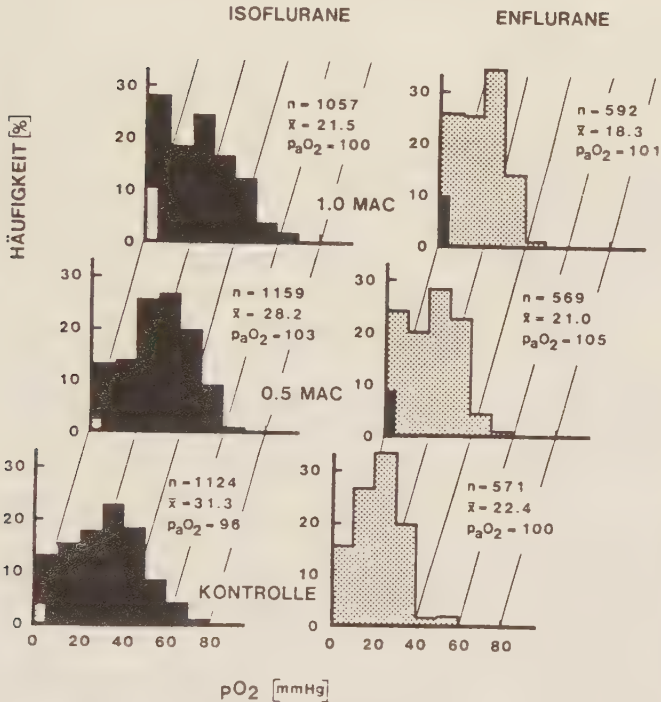


Abbildung 24: Der Oberflächen-Gewebe- pO_2 der Leber bei Kontrolle und mit 0,5 und 1,0 MAC Isoflurane bzw. Enflurane. Alle Einzelmessungen der jeweiligen Versuchsphasen sind für beide Gruppen zu Summenhistogrammen zusammengefaßt. Die x-Achse gibt den Gewebe pO_2 wieder und ist in Klassen von je 10 mmHg unterteilt. Die y-Achse zeigt die Häufigkeit der pO_2 -Werte je Klasse in Prozent an. Zu jedem Histogramm ist die Zahl der Einzelmessungen (n), der Mittelwert ($\bar{x}$) und der korrespondierende arterielle pO_2 (p_aO_2) angegeben.

	n	0	0,5	1,0
RBF-Leber (ml min ⁻¹ 100g ⁻¹)	ISO 8 ENF 6	109 ± 49 119 ± 30	91 ± 37 102 ± 14	97 ± 52 ⁺ 95 ± 14
L-ven pO ₂ (mmHg)	ISO 8 ENF 3	41 ± 5 37 ± 7	35 ± 8 33 ± 6	32 ± 7 ⁺ 25 ± 5
Spl AVDO ₂ (Vol%)	ISO 8 ENF 3	4,0 ± 1,2 5,0 ± 1,6	5,4 ± 2,0 5,9 ± 1,6	6,0 ± 1,9 ⁺ 8,0 ± 1,7
Spl O ₂ -A (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	ISO 8 ENF 3	4,09 ± 1,65 3,58 ± 0,24	3,01 ± 0,96 2,80 ± 0,67	2,98 ± 1,12 ⁺ 1,90 ± 0,50
Spl O ₂ -V (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	ISO 8 ENF 3	1,02 ± 0,24 1,28 ± 0,41	1,15 ± 0,41 1,19 ± 0,21	1,28 ± 0,42 1,11 ± 0,11
Spl O ₂ -A/O ₂ -V	ISO 8 ENF 3	4,1 ± 1,7 3,1 ± 1,4	2,9 ± 1,3 2,4 ± 0,6	2,4 ± 0,9 ⁺ 1,7 ± 0,4

Tabelle 11: Lebergesamtdurchblutung (RBF-Leber), Lebervenöser pO₂ (L-ven pO₂), arterio-lebervenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (Spl AVDO₂), O₂-Angebot

und -Verbrauch von Leber und portalem Stromgebiet (Spl O₂-A und Spl O₂-V) sowie das Verhältnis von O₂-Angebot und -Verbrauch (Spl O₂-A/O₂-V) bei Kontrolle (0) und mit 0,5 und 1,0 MAC Isoflurane bzw. Enflurane.

x ± S.D. + p < 0,05 vs 0

D. DISKUSSION

1. Diskussion der Methodik

1.1. Versuchsmodell

1.1.1. Basisanästhesie

Untersucht man die Wirkung von volatilen Anästhetika, so gibt es grundsätzlich drei Möglichkeiten die Ausgangswerte zu erheben. Zum ersten kann man die Ausgangswerte am wachen Versuchstier erheben. Zweitens kann man auf Ausgangswerte ganz verzichten und nur verschiedene Dosierungen des Narkotikums vergleichen. Drittens besteht die Möglichkeit die Ausgangswerte in Basisanästhesie mit einem Injektionsnarkotikum zu bestimmen.

Zur Durchführung der beschriebenen Versuche war es notwendig bereits die Erhebung der Ausgangswerte in der Kontrollphase unter Allgemeinanästhesie vorzunehmen, da die beschriebene Präparation am wachen Versuchstier nicht durchführbar ist.

Die zweite Möglichkeit, die Narkose bereits mit dem zu untersuchenden Agens einzuleiten und während der Präparation fortzuführen, ermöglicht einen Vergleich nur zwischen verschiedenen Dosierungen des Anästhetikums. Da aber für eine ausreichende Analgesie und Hypnose bei einem chirurgischen Eingriff wie einer Thorakotomie bei Monoanästhesie mit einem volatilen Anästhetikum eine Dosis von über einem MAC gewählt werden müßte (Koblin 81), wären Aussagen über den klinisch häufig angewendeten niedrigeren Dosisbereich von 0,5 bis 1,0 MAC nicht möglich. Darüber hinaus würden Wirkungen der Anästhetika die bereits im niedrigen Dosisbereich auftreten und mit steigender Dosis nur noch mäßig zunehmen unter Umständen völlig maskiert (Becker 87). In dieser Arbeit wäre dies z.B. für die linksventrikuläre Schlagarbeit oder die arterio-koronarvenöse O_2 -Gehaltsdifferenz der Fall gewesen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die dritte Möglichkeit angewendet, die Kontrollwerte unter Basisanästhesie mit einem Injektionsnarkotikum zu erheben. Die oben beschriebenen Nachteile der anderen Vorgehensweisen fallen zwar weg, es muß aber berücksichtigt werden, daß die so erhobenen Ausgangswerte im Vergleich zu am wachen Tier gemessenen Daten unterschiedlich sein können. Auch können Interaktionen zwischen Injektionsnarkotikum und volatilem Anästhetikum nicht ausgeschlossen werden. Es ist zum Beispiel nicht im Einzelnen bekannt um wieviel die MAC-Werte für die volatilen Anästhetika durch das Basisnarkotikum reduziert werden.

Um die Ausgangswerte möglichst wenig zu beeinträchtigen wurde Piritramid als Basisanästhetikum gewählt, da es in der angewandten Dosierung so gut wie keinen Einfluß auf Hämodynamik, Herzarbeit oder O_2 -Bilanz des Herzens ausübt (Patschke 76). Die erhobenen Ausgangswerte sind auch mit denen wacher Tiere vergleichbar (Merin 1987, Feigl 1983).

1.1.2. Präparation

Zur Gewebe- pO_2 -Messung mußte das Herz freigelegt werden. Daß die Beeinflussung der intrathorakalen Drucke durch die Thorakotomie Auswirkungen auf die Hämodynamik oder auf den Blutfluß im Myokard haben, kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Aus Untersuchungen über PEEP-Beatmung, die allerdings an Versuchstieren mit geschlossenem Thorax durchgeführt worden waren, weiß man jedoch, daß erst Veränderungen der intrathorakalen Drucke von deutlich stärkerem Ausmaß als in den hier beschriebenen Versuchen signifikante hämodynamische Veränderungen induzieren (Conzen 1985). Eine größere Anfälligkeit von "open chest" Modellen im Sinne einer zeitabhängigen Verschlechterung des Versuchspräparats, vor allem durch eine beeinträchtigte myokardiale Kontraktilität, wie sie Merin aus dem Vergleich verschiedener Studien zur Interaktion von Ca-Antagonisten und volatilen Anästhetika herauslesen zu können glaubt (Merin 1987), kann nach den Erfahrungen dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Insbesondere zeigt die Kontrollgruppe, in der nur das Basisnarkotikum gegeben wurde keinerlei Be-

einträchtigung der Herzfunktion über den Versuchszeitraum.

1.2. Versuchsprotokoll

1.2.1. Die äquianästhetische Dosis

Für den Anästhesisten ist beim Vergleich zweier Anästhetika weniger die Gegenüberstellung der Wirkungen gleicher absoluter Dosen sondern vielmehr der äquianästhetischen Dosierungen von Bedeutung, da er die Anästhetika ja auch nach ihrer Wirkung verabreichen muß.

Aus diesem Grund wurden hier äquianästhetische Konzentrationen von 0,5 und 1,0 MAC verglichen. Ein MAC (minimale alveoläre Konzentration) ist dabei die alveoläre sprich end-expiratorische Konzentration eines volatilen Anästhetikums, bei der 50% der Probanden bzw. Versuchstiere auf einen definierten Schmerzreiz nicht mehr mit gezielten Abwehrbewegungen reagieren. Da wegen der Basisanästhesie die Ermittlung der individuellen MAC-Werte für die Versuchstiere nicht möglich war, wurden Literaturangaben für die MAC-Werte beim Hund herangezogen (Eger 1969, Koblin 1981). In 100% O₂ entspricht demnach ein MAC Isoflurane 1,4 Volumenprozent, 1 MAC Enflurane 2,2 Volumenprozent end-expiratorisch. In der Literatur wird eine Reduktion des MAC-Wertes von volatilen Anästhetika um maximal 65% durch Fentanyl (Murphy 1982) und Morphin (Murphy 1982, Hoffmann 1970) beschrieben. Mit Sufentanil, einem hochpotenten Fentanylderivat, wurde sogar eine Reduktion des MAC-Wertes von Halothane von bis zu 90% erreicht. (Hecker 1983). Über Piritramid liegen keine derartigen Untersuchungen vor, doch dürfte es in seiner anästhetischen Potenz ähnlich wie Morphin einzustufen sein (Seitz 1981).

1.2.2. Die Reihenfolge der angewandten Dosierungen

Alle Versuche wurden nach dem gleichen Versuchsprotokoll durchgeführt, d.h. es wurden jeweils zunächst die Ausgangswerte unter Basisanästhesie erhoben und dann Isoflurane oder Enflurane in steigender Konzentration appliziert. Obwohl aus statistischen Gründen eine randomisierte Reihenfolge der Versuchsphasen inklusive der Kontrollphase wünschenswert wäre, wurde dieses

Protokoll aus sachlichen Gründen so gewählt. Reduziert man nämlich die Dosis eines volatilen Anästhetikums, so erreicht man zwar wegen der geringen Blutlöslichkeit schnell die gewünschte neue Konzentration im Blut, der im Fettgewebe gespeicherte Anteil des Anästhetikums wird jedoch nur relativ langsam abgegeben und könnte so die Ergebnisse beeinflussen. Dies gilt vor allem für die Erhebung der Kontrollwerte nach Applikation einer hohen Dosis eines Inhalationsanästhetikums, da selbst viele Stunden nach Beendigung der Anästhesie noch meßbare Dosen des Inhalationsanästhetikums im Blut vorhanden sind (Fitzal 1984).

Um den möglichen Einfluß des Zeitfaktors auf die Präparation auszuschließen, wurden in einer Kontrollgruppe identische Messungen nach dem gleichen Versuchsprotokoll nur unter Basisnarkose durchgeführt. Da die Präparation unter diesen Bedingungen stabil blieb, ist damit gezeigt, daß die in den Versuchsgruppen beobachteten Veränderungen tatsächlich auf die Wirkung von Isoflurane und Enflurane zurückzuführen sind.

1.3. Der Kontraktilitätsparameter $V_{\max}$

1.3.1. Verschiedene Kontraktilitätsparameter

Das Hauptproblem bei der quantitativen Analyse der Kontraktilität des in vivo schlagenden Herzens ist einen Parameter zu finden, der von Veränderungen der Vorlast, der Nachlast und der Herzfrequenz unbeeinflusst bleibt und doch sensitiv auf jede Veränderung des Inotropiestatus reagiert. Parameter wie $\frac{dP}{dt}_{\max}$ oder V_{CE} bei einem definierten Druck von 40 mmHg ($dP/dt/EP$) sind zwar als Maß für die Kontraktilität anzusehen, werden aber auch von anderen hämodynamischen Variablen beeinflusst (Mason 1969, Spadaro 1976, Kettunen 1986). Das gleiche gilt für indirekte Aussagen über die Inotropie durch Beurteilung von Schlagvolumen, Auswurf fraktion oder Herzarbeit, da sie von Änderungen der Vor- und Nachlast ebenso beeinflusst werden können wie von der Kontraktilität. Auch das endsystolische Druck-Volumenverhältnis (Sagawa 1977) hat sich als Nachlast abhängig erwiesen (Maughan 1984).

Da die volatilen Anästhetika Isoflurane und Enflurane den mittleren

arteriellen Druck und damit die Nachlast deutlich senken und auch die Herzfrequenz beeinflussen, mußte ein Parameter für die Inotropie des Herzmuskels verwendet werden der davon unbeeinflusst bleibt.

1.3.2. $V_{\max}$ - ein geeigneter Kontraktilitätsparameter
 $V_{\max}$ erfüllt diese Bedingung, wie eine große Anzahl von Studien belegt (Spadaro 1976, Kettunen 1986, Peterson 1974, Urschel 1980, Falsetti 1971). Auch direkte Vergleiche zwischen dem in den meisten Untersuchungen über volatile Anästhetika verwendeten Parameter $dP/dt_{\max}$ und $V_{\max}$ belegen die Überlegenheit von $V_{\max}$.

In Versuchen der eigenen Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, daß Schrittmacher induzierte Veränderungen der Herzfrequenz eine gleichsinnige Veränderung von $dP/dt_{\max}$ bewirkten, obwohl sich in dieser Situation der Kontraktilitätsstatus nicht ändern sollte. $V_{\max}$, das gleichzeitig bestimmt wurde, blieb denn auch konstant.

Neben der Unabhängigkeit von Nachlast und Herzfrequenz ist $V_{\max}$ nach Untersuchungen vieler Autoren auch als vorlastunabhängig anzusehen (Parmley 1972, Peterson 1974, Spadaro 1976, Parmley 1967, Sonnenblick 1969). In jüngster Zeit sind jedoch Arbeiten erschienen, die eine geringe Vorlastabhängigkeit von $V_{\max}$ finden (Urschel 1980, Kettunen 1986).

Um diesem Problem zu begegnen wurde deshalb in der vorliegenden Arbeit der Vorhofdruck fortlaufend registriert und durch Transfusions- und Infusionstherapie konstant gehalten. Zur Transfusion diente das Eigenblut der Versuchstiere, das jeweils eine Woche vor Versuchstermin gewonnen worden war.

1.3.3. Probleme der Anwendung von $V_{\max}$
Die angeführten empirisch gewonnenen Erfahrungen belegen, daß $V_{\max}$ für quantitative Aussagen über die Inotropie des Herzmuskels unter den vorliegenden Versuchsbedingungen geeignet ist. Doch ergeben sich aus der theoretischen Ableitung von $V_{\max}$ Probleme bei der Übertragung des Modells der

Muskelmechanik auf das intakte Herz. So ist die Konstante für das serielle elastische Element K für das Hundeherz nicht genau definiert. In der vorliegenden Arbeit wurde K mit 28 gleichgesetzt (Urschel 1980, Hugenholtz 1970, Parmley 1967), aber auch Werte wie 32 (Mason 1970) oder sogar 40 (Mason 1969) wurden ermittelt.

Eine weitere Ungenauigkeit ergibt sich durch die Vernachlässigung der Konstanten "c". Einerseits ist zwar ihr Wert im Vergleich zum Produkt von K und LVEP klein, wenn für LVEP nur Werte über 10 mmHg in die Berechnung von V_{CE} einbezogen werden, so daß der resultierende Fehler weniger als 5% beträgt. Zum anderen muß jedoch dadurch bei der Ermittlung von V_{max} die Exponentialkurve der errechneten V_{CE} -Werte im ganzen Bereich zwischen 10 mmHg und 0 mmHg extrapoliert werden. Wie aus Abb. 4 hervorgeht ist das der steilste Anteil der Kurve, so daß bereits geringe Abweichungen der V_{CE} -Werte bei niedrigen Drucken eine starke Streuung von V_{max} auslösen könnte.

Um die daraus möglicherweise resultierenden Fehler ausschließen zu können wurde V_{max} in jeder Versuchsphase für je 10 aufeinanderfolgende regelrechte Herzaktionen berechnet und die Exponentialkurven aufgezeichnet. Die Streuung der V_{max} -Werte betrug weniger als 5%.

Auch dadurch, daß in der Berechnung von V_{max} die Spannung von SE durch den Druck ersetzt wird, ergeben sich Einschränkungen für die Verwendung von V_{max} . Bei Auftreten auch lokal begrenzter myokardialer Dysfunktionen, wie sie z.B. bei koronarer Herzkrankheit vorkommen, oder von Klappeninsuffizienzen ist die Näherung der Herzgeometrie an die idealisierte Kugelform bzw. die Voraussetzung einer isovolumetrischen Kontraktion nicht mehr gegeben. Die vorliegenden Untersuchungen wurden an gesunden Versuchstieren durchgeführt. Weder Präparation noch Versuchsprotokoll führten zu einer Beeinträchtigung der Herzfunktion in einer der oben angegebenen Formen.

Unter Berücksichtigung sowohl der Vor- als auch der Nachteile kann V_{max} somit als geeigneter Parameter für die in vivo Bestimmung der myokardialen

Kontraktilität zumindest des gesunden Herzens angesehen werden.

1.4. Der Oberflächen-Gewebe- pO_2

1.4.1. Die Bedeutung des Gewebe- pO_2

Obwohl die Bestimmung der Gewebeoxygenierung mit O_2 -sensitiven Elektroden seit Jahrzehnten verbreitet ist, gibt es immer noch kontroverse Ansichten über die Bedeutung der damit gemessenen pO_2 -Verteilungskurven.

Someint Schuchardt, daß der Gewebe- pO_2 nur das O_2 -Angebot an das Gewebe widerspiegelt, von Änderungen des O_2 -Verbrauchs jedoch unbeeinflusst bleibt (Schuchardt 1985). Er stützt diese Aussage auf eigene Untersuchungen, wonach zwar Änderungen der Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes und des myokardialen Blutflusses den myokardialen Gewebe- pO_2 beeinflussen, nicht aber eine Verminderung der Herzarbeit durch Senkung der Herzfrequenz. Er berücksichtigt jedoch nicht, daß gleichzeitig auch der koronare Blutfluß absinkt, und auch auf mikrozirkulatorischer Ebene Regulationsmechanismen vorhanden sein können, die den Gewebe- pO_2 dem veränderten O_2 -Bedarf des Herzmuskels anpassen. Um seine These beweisen zu können müßte er den O_2 -Verbrauch bei gleichzeitig kontrolliertem O_2 -Angebot variieren. Solche Untersuchungen liegen jedoch nicht vor.

Im Gegensatz zu Schuchardt leitet Lübbers aus theoretischen Modellen, die eine Fortentwicklung des im Prinzip immer noch gültigen Krogh'schen Modells zum O_2 -Druckfeld des Gewebes darstellen, eine lineare Beziehung zwischen Zellatmung (= O_2 -Verbrauch) und Sauerstoffdruckfeld ab:

Der pO_2 -Gradient im Gewebe ist demnach sowohl vom O_2 -Verbrauch als auch vom Kapillarabstand und vom Löslichkeits- und Diffusionskoeffizienten des Gewebes für Sauerstoff abhängig. Lübbers ist der Auffassung, daß sich dem O_2 -Druckfeld entnehmen läßt, ob der aktuelle O_2 -Bedarf des Gewebes an allen Stellen gedeckt werden kann (Lübbers 1977).

Auch Rakusan et al stützen ihre Aussagen auf theoretische Modelle, die sich auf zahlreiche morphologische und funktionelle Untersuchungen stützen. Ihre Berechnungen zeigen, daß sowohl die Kapillardichte und -heterogenität, als

auch die Verteilung des O_2 - Verbrauchs im Gewebe die pO_2 - Verteilungskurven beeinflussen (Rakusan 1984).

Nylander et al fassen die Bedeutung des Gewebe- pO_2 zusammen: "Änderungen im Gewebe-Sauerstoffdruck spiegeln den Nettoeffekt von Änderungen der Respiration, des zentralen und peripheren Kreislaufgeschehens sowie von Gewebeblutfluß, -autoregulation und -metabolismus wieder." (Nylander 1983).

1.4.2. Das Problem der Oberflächenmessung
Zur Bestimmung der Gewebeoxygenierung stehen sowohl Stich- als auch Oberflächenelektroden zur Verfügung. Beide haben Vor- und Nachteile. Stichelektroden sind, vor allem wegen der meist fehlenden Membranen, äußerst störanfällig, sie zerstören das unmittelbar umgebende Gewebe und können so Störungen der Mikrozirkulation, ja sogar Hämatombildung verursachen. Außerdem können nur wenige Meßwerte erhoben werden. Eine repräsentative Abbildung des Sauerstoffdruckfeldes ist damit nicht möglich (Schuchardt 1985, Kessler 1976).

Die Mehrdraht-Oberflächen-Elektrode vermeidet diese Nachteile. Sie ist durch Membranen stabilisiert und das Gewebe wird nicht beeinträchtigt. Damit acht Platindrähten ebenso viele Messungen gleichzeitig durchgeführt werden können, und die Lage dieser Drähte durch leichtes Drehen der Elektrode verändert werden kann, ist in kurzer Zeit die Bestimmung von 100 Einzelwerten möglich.

Der Hauptnachteil der Oberflächenelektrode besteht in der geringen Eindringtiefe der Messung. Für die in dieser Arbeit verwendete Elektrode beträgt diese etwa 25 μ (Kessler 1976). Bei parenchymatösen Organen, die keinspezifischen Gradienten von O_2 - Angebot und O_2 - Verbrauch aufweisen, wie z.B. der Leber (Lifson 1970, Griffen 1970), ergibt sich daraus keine wesentliche Einschränkung der Aussagekraft der pO_2 - Messung.

Am Herzen ist die Situation anders. Hier wird ein Gradient in der Durch-

blutung von den äußeren zu den inneren Wandschichten diskutiert, während gleichzeitig ein Zunahme des O_2 -Verbrauchs in gleicher Richtung angenommen wird (Domenech 1969, Hoffman 1978, Kirk 1964). Transmurale Messungen des Sauerstoffdruckfeldes, bzw der kapillären O_2 -Sättigung geben Hinweise für einen Gradienten in der Gewebeoxygenierung von außen nach innen (Holtz 1977, Weiss 1974, Yokoyama 1978). Auch ist aus der klinischen Erfahrung bekannt, daß bei koronarer Herzkrankheit zunächst die Innenschicht von Ischämien betroffen ist, während die äußere Myokardschicht noch ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird. Auch dies kann als Hinweis für einen Gradienten in der O_2 -Bilanz des Herzmuskelgewebes gewertet werden.

Für die Aussagekraft der pO_2 -Messung an der Herzoberfläche ergeben sich aus den oben angeführten experimentellen und klinischen Befunden folgende Einschränkungen und Schlußfolgerungen:

Zum einen gilt, daß eine Verbesserung des gemessenen Oberflächengewebe- pO_2 nicht unbedingt eine gleichstarke Verbesserung der O_2 -Versorgung der Innenschicht bedeutet.

Andererseits ist es denkbar, daß der Gewebe- pO_2 an der Oberfläche uneinflößt bleibt, während es zu einer Verschlechterung der Situation der inneren Wandschichten kommt.

Umgekehrt muß vor diesem Hintergrund auch eine vergleichsweise geringe Verringerung des gemessenen Oberflächen- pO_2 eine bereits deutlich stärkere Beeinträchtigung der O_2 -Versorgung der Innenschichten befürchten lassen.

1.4.3. Fehlerquellen bei Messungen mit der MDO Zufällige Fehler

Bei der Verwendung der pO_2 -Elektrode kann es bei unsachgemäßer Handhabung zu vielfältigen Fehlerquellen kommen. Bereits bei der Vorbereitung der Elektrode können Verunreinigungen oder Luftblasen mit dem Kaliumchlorid zwischen Elektrode und Membranen eingeschlossen werden und die späteren Messungen verfälschen. Bei der Eichung können Differenzen zwischen der Temperatur der Eichflüssigkeit und der Körpertemperatur sowie eine ungenügende Eintauchtiefe der Elektrode zu unkorrekten Eichkurven führen. Die

Elektrode wurde nach jeder Präparation genau inspiziert und die Eichkurven wurden für jeden der acht Platindrähte einzeln überprüft um mögliche Fehler bereits vor Beginn der Messungen zu entdecken. Nur wenn die Elektrode einwandfreie Eichkurven lieferte, wurde mit der ersten Messung begonnen. Besonders bei längeren Versuchen wurde jede Eichung mit den vorhergehenden verglichen, um den eventuellen Übergang der Elektroden von der stabilen Phase 3 in die instabile Phase 4 auszuschließen (Kessler 1973).

Beim Aufsetzen auf die Meßstelle wurde darauf geachtet, daß die Elektrode ohne Spannung achsengerecht mit ihrer Aufsetzfläche dem Gewebe anlag. Luftbläschen zwischen Organ und Elektrode sowie ein theoretisch denkbarer Gasaustausch zwischen Umgebungsluft und dem feinen Flüssigkeitsfilm zwischen Elektrode und der Organoberfläche würden die gemessenen Werte verfälschen.

Diese Gefahr besteht vor allem bei der Messung am schlagenden Herzen, da die Elektrode hier erheblichen Beschleunigungskräften ausgesetzt ist. In den beschriebenen Versuchen wurde diese mögliche Meßwertbeeinflussung durch eine praktische Überprüfung ausgeschlossen. Nach Aufsetzen der Elektrode und Erreichen von stabilen Meßsignalen wurde die Umgebungsluft der Meßstelle mit reinem Sauerstoff bzw. reinem Stickstoff angereichert. Waren die gemessenen pO_2 -Werte durch den Einfluß von Raumluft verfälscht, so mußte es hierdurch zu einem weiteren deutlichen Anstieg bzw. einem Absinken der Meßwerte kommen. Messungen wurden nur durchgeführt, wenn keine Änderung der pO_2 -Werte während dieser Überprüfungen auftrat.

Systematische Fehler

Aus dem physikalischen Meßprinzip der MDO ergeben sich systematische Fehler durch den O_2 -Verbrauch der Elektrode und das O_2 -Diffusionsfeld um die Elektrode. Diese wurden von Grunewald, auf dessen Arbeit im folgenden Bezug genommen wird (Grunewald 1970), ausführlich diskutiert. Sie haben ihre Ursache darin, daß während der Messung an der Platinoberfläche O_2 -Moleküle reduziert werden und dadurch dem Meßmedium verloren gehen. Der Verlust an O

O_2 -Molekülen bewirkt einen zur Platinoberfläche hin gerichteten O_2 -Diffusionsfluß und das Diffusionsfeld der Elektrode. In ruhenden Flüssigkeiten (für die O_2 -Bestimmung kann auch das Organgewebe als ruhende Flüssigkeit angesehen werden) reicht dieses Diffusionsfeld über die Membranen hinaus in das Meßmedium hinein. Dadurch wird das O_2 -Partialdruckgefälle von der Grenzfläche Meßmedium-Membran zur Platinoberfläche hin vermindert. Dies bedingt einen niedrigeren Diffusionsfluß zur Elektrode und damit eine Minderung des Meßsignals.

Werden Eichung und Messung im gleichen Medium durchgeführt, so ergibt sich für beide der gleiche Fehler und hat auf das Ergebnis keinen Einfluß. Da sich bei den beschriebenen Messungen Eich- und Meßmedium, wenn auch nur gering unterscheiden, muß durch zusätzliche Maßnahmen dieser Fehler so klein wie möglich gehalten werden. Durch Verwendung einer Membran, die eine deutlich geringere Diffusionsleitfähigkeit für Sauerstoff als das Meßmedium, sowie ein günstiges Verhältnis zwischen Membransärke und Elektrodendurchmesser aufweist, kann das Diffusionsfeld der Elektrode und damit der Diffusionsfehler klein gehalten werden.

Mit der Reduktion von O_2 -Molekülen an ihrer Oberfläche tritt die Elektrode in Konkurrenz zum O_2 -Verbrauch der Mitochondrien. Sie greift somit als zusätzlicher O_2 -Verbrauchsfaktor in die Sauerstoffbilanz des Gewebes ein und beeinflusst damit ihr eigenes Meßsignal. Um diesen Fehler möglichst klein zu halten muß auch der O_2 -Verbrauch der Elektrode auf niedrigem Niveau gehalten werden. Man erreicht dies durch Verwendung von Elektroden mit möglichst kleinem Radius und von Membranen mit geringer O_2 -Leitfähigkeit, die also nur wenig Sauerstoffmoleküle pro Zeiteinheit zur Platinoberfläche diffundieren lassen. Neben der Wahl des Materials kann dies auch durch die Verwendung dicker Membranen erreicht werden.

Bei der Entwicklung der in dieser Arbeit verwendeten MDO wurden diese Vorgaben für die Wahl der Elektrodendurchmesser und der Membranmaterialien und -stärken berücksichtigt (Grunewald 1970/1974, Kessler 1966). Die Einze-

lektroden haben einen Durchmesser von nur 8μ gegenüber den Membranstärken von 15μ für das Zellophan und 25μ für das Teflon. Die Diffusionsleitfähigkeit für Gewebe beträgt etwa $2,3 \times 10^{-5}$ ml O_2 /cm·min·atm, während sie für Teflon und Zellophan nur $6,6 \times 10^{-6}$ bzw. $2,0 \times 10^{-6}$ ml O_2 /cm·min·atm ausmacht (Grunewald 1970), also etwa um den Faktor 10^{-2} geringer ist. Damit ist gewährleistet, daß die gemessenen pO_2 -Werte nur wenig verfälscht werden.

2. Diskussion der Ergebnisse

2.1. Hämodynamik

2.1.1. Herzfrequenz und Füllungsdrucke

In der Literatur werden widersprüchliche Angaben zum Verhalten der Herzfrequenz unter dem Einfluß von Enflurane und Isoflurane gemacht. Es wurden sowohl ansteigende (Rogers 1986, Tarnow 1977, Merin 1976/81) als auch gleichbleibende bis fallende Herzfrequenz (Seyde 1984, Gelman 1984, Irestedt 1979, Tarnow 1976) unter dem Einfluß von Enflurane bzw. Isoflurane gefunden. Die vorliegenden Daten zeigen eine tendenzielle Abnahme der Herzfrequenz mit zunehmender Anästhetikadosis. Unterschiede in den Versuchsbedingungen dürften der Diskrepanz zwischen den Arbeitsgruppen zugrunde liegen. So führten Merin et al, Merin und Rogers et al ihre Messungen im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit und den meisten anderen Untersuchern ohne Basalnarkose am chronisch instrumentierten Hundemodell durch. Dabei könnten die Einleitung der Narkose mit der Maske und die folgende Intubation zur Freisetzung von endogenen Katecholaminen führen. In der Arbeit von Tarnow et al, 1977 könnte die Abnahme des linksventrikulären Füllungsdruckes reflektorisch zur Frequenzsteigerung führen. In der eigenen Arbeit wurden die Füllungsdrucke dagegen wegen der möglichen Beeinflussung der Kontraktilitätsmessung durch Infusions- und Transfusionstherapie konstant gehalten. Aus Experimenten an Versuchstieren ist bekannt daß bei Kombination von Isoflurane und Enflurane mit Morphinderivaten Herzfrequenzsteigerungen, wie sie bei Anwendung dieser Anästhetika alleine beobachtet wurden, ausbleiben (Fitzal 1984). Dieser Befund wird auch von klinischen Untersuchungen gestützt, die zeigen, daß durch die Kombination von Enflurane bzw. Isoflurane mit Fentanyl ein Anstieg der Herzfrequenz verhindert, oder sogar ein Absinken der Herzfrequenz erreicht wird (Gelman 1984, Cahalan 1983).

2.1.2. Arterieller Blutdruck

Sowohl Isoflurane als auch Enflurane führten zu einem deutlichen Abfall des mittleren arteriellen Druckes auf fast die Hälfte des jeweiligen Ausgangs-

wertes bei einem MAC. Dieser Blutdruckabfall stimmt mit den Ergebnissen an tierexperimentellen Modellen anderer Arbeitsgruppen überein (Merin 1976/87, Tarnow 1974/77, Horan 1977, Ritzman 1976). Untersuchungen an Patienten kommen zu weniger einheitlichen Ergebnissen. Heinrich et al fanden bei herzgesunden Patienten (Alter 19-53 J.) sowohl mit Halothane als auch mit Enflurane und Isoflurane bei einem MAC einen vergleichsweise geringen Blutdruckabfall von 10 bis 15 Prozent. Allerdings berechnete er die MAC-Werte auf der Basis der Kombination mit Lachgas und applizierte so deutlich geringere Mengen der volatilen Anästhetika (Halothane 0,3, Enflurane 0,6 und Isoflurane 0,5 Vol%) (Heinrich 1986). Reiz und Östman fanden bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit einen Blutdruckabfall von 45 Prozent bei Anwendung von 1,5 MAC Isoflurane zusammen mit Lachgas (Reiz 1985). Beide Untersuchungen wurden an anästhesierten Patienten vor Beginn des chirurgischen Eingriffs durchgeführt, eine Situation, die mit der anästhesierter Versuchstiere ohne chirurgische Stimulation wie in der vorliegenden Arbeit vergleichbar ist. Als ursächlicher Mechanismus dieser Blutdrucksenkung wird bei Isoflurane und Enflurane eine Kombination der kardiodepressiven und der gefäßdilatierenden Wirkungen dieser Anästhetika angenommen (Tarnow 1977), wie sie auch in den eigenen Ergebnissen gefunden wurde. Bei chirurgisch stimulierten Patienten blieb der arterielle Druck bei Anästhetikakonzentrationen von bis zu 1,5 Vol% Halothane und 2,0 Vol% Isoflurane in Kombination mit Lachgas konstant (Hess 1983, Bastard 1984). Die durch den Operationsstress bedingte Freisetzung kreislaufwirksamer Mediatoren, wie z.B. von Katecholaminen, ADH oder Angiotensin scheint die Wirkung der Anästhetika auf den Blutdruck voll ausgleichen zu können.

2.1.3. Herzzeitvolumen und peripherer Gefäßwiderstand

Die kardiodepressive Wirkung beider Anästhetika zeigt sich auch in der Abnahme des Herzminutenvolumens (HZV) um 35% in der Enflurane- und um 20% in der Isoflurane-Gruppe bei je einem MAC. Der totale periphere Widerstand nahm mit 1 MAC Enflurane um 27%, mit 1 MAC Isoflurane dagegen um 43% ab. Isoflurane bewirkte also eine stärkere Gefäßdilatation als Enflurane, während das HZV von Isoflurane weniger beeinträchtigt wurde als von Enflurane.

ne. Diese Befundkonstellation -geringere Abnahme des HZV bei gleichzeitig stärkerer Abnahme des TPR unter Isoflurane im Vergleich zu Enflurane und auch Halothane- wurde auch von anderen Arbeitsgruppen gefunden (Tarnow 1977, Merin 1981, Hess 1983, Bastard 1984, Schieber 1986). Tarnow et al, Merin und Hess et al schlossen daraus auf eine geringere kardiodepressive Wirkung von Isoflurane im Vergleich zu den anderen Anästhetika. Auf die Problematik einer solchen Schlußfolgerung wurde bereits in Kapitel B.3. eingegangen; für eine definitive Aussage über die Beeinträchtigung der Pumpfunktion des Herzens unter verschiedenen Anästhetika ist die Bestimmung der myokardialen Kontraktilität erforderlich wie sie in den eigenen Versuchen vorgenommen wurde.

2.2. Blutgase

Arterieller pO_2 , pCO_2 und pH wurden während der ganzen Versuchsdauer konstant gehalten, um mögliche Einflüsse dieser Größen auf gemessene Parameter wie O_2 -Verbrauch oder Gewebe- pO_2 auszuschließen. Da den Versuchstieren jeweils eine Woche vor dem Versuchstag 700 bis 900ml Blut abgenommen worden waren, um die Blutverluste während der Präparation und durch die Blutabnahmen während des Versuches ausgleichen zu können, liegen die Ausgangswerte für den Hämoglobingehalt und damit auch den arteriellen O_2 -Gehalt unter den jeweiligen Normwerten. In der Isofluranegruppe konnte trotz der Retransfusion dieses Eigenblutes der Hämoglobingehalt nicht konstant gehalten werden. Es kam zu einer leichten, im statistischen Test jedoch signifikanten Abnahme des Hämoglobingehaltes und des arteriellen O_2 -Gehaltes. In der Enfluranegruppe blieben diese Größen weitgehend unverändert. Das durch den deutlichen Abfall des HZV verminderte O_2 -Angebot führt in beiden Gruppen zu einer stärkeren systemischen Sauerstoffextraktion. Dies zeigt sich in der Abnahme des gemischtvenösen pO_2 und O_2 -Gehalts. Die arterio-gemischtvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ändert sich mit Isoflurane kaum, mit Enflurane steigt sie um über 30%. Der Unterschied ergibt sich aus der besseren Aufrechterhaltung des HZV unter Isoflurane. Ein Abfall des O_2 -Verbrauchs unter volatilen Anästhetika wurde auch von Theye und Michen-

felder beschrieben (Theye 1975). Der stärkere Abfall des O_2 -Verbrauchs unter volatilen Anästhetika bei dieser Arbeitsgruppe im Vergleich zur vorliegenden Arbeit ist auf das Fehlen einer Basisnarkose zurückzuführen.

2.3. Kontraktilität

2.3.1. Daten aus in vitro Experimenten

Seit Bekanntwerden der kardiodepressiven Wirkung der Inhalationsnarkotika haben mehrere Arbeitsgruppen den Einfluß verschiedener volatiler Anästhetika auf die Kontraktionsdynamik des Herzmuskelgewebes im in vitro Modell untersucht (Shimosatu 1969, Brown 1971, Kemmotsu 1973, Siepmann 1976, Lynch 1986). Die Untersuchungen wurden an isolierten Papillarmuskelpreparaten aus den linken Ventrikeln von Katzen durchgeführt. Nur Lynch verwendete Papillarmuskelpreparate aus Meerschweinchenherzen. Als Maß für die Kontraktilität werden die maximale Geschwindigkeit des Spannungsanstiegs ($V_{\max}$) und die erreichte Spitzenspannung (peak force) angegeben. Die Ergebnisse der einzelnen Arbeiten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Ein direkter Vergleich der Daten aus verschiedenen Arbeitsgruppen ist nicht möglich, da diese unter ungleichen Versuchsbedingungen gewonnen wurden. So können sowohl die Zusammensetzung und die Temperatur des verwendeten Organbades als auch die angelegte Vordehnung der Muskelstreifen die Absolutwerte der angegebenen Parameter beeinflussen. Ein Vergleich verschiedener volatiler Anästhetika muß sich auf die Ergebnisse jeweils einer Arbeitsgruppe beschränken. Dabei beeinträchtigte bei den fast allen Arbeitsgruppen Halothane die myokardiale Kontraktilität am meisten. Nur bei Brown und Crout war Enflurane im Vergleich mit Halothane stärker kardiodepressiv wirksam. Isoflurane wurde von Kemmotsu et al und Lynch untersucht und erwies sich bei beiden als weniger negativ inotrop wirksam als Halothane. Nur Kemmotsu et al verglichen in ihrer Arbeit die Wirkung von Isoflurane und Enflurane, wobei Isoflurane die stärker negativ inotrope Wirkung aufweist. Dieses Ergebnis steht also im Widerspruch zu der oben aufgeführten Schlußfolgerung verschiedener Autoren, die aus den hämodynamischen Daten ihrer in vivo Untersuchungen gerade umgekehrt auf eine geringere kardiodepressive Wirkung von Isoflurane im Ver-

Autor	Jahr	Versuchstier	Parameter	getestetes Anästhetikum (von links nach rechts zunehmende Myokarddepression)			
Shimosatu	1969	Katze	V _{max} peak force	ENF	MET	HAL	
				ENF	MET	HAL	
Brown	1971	Katze	V _{max} peak force	ETH	MET	HAL	ENF
				ETH	MET	HAL	ENF
Kemmotsu	1973	Katze	V _{max} peak force	ENF	ETH	MET	ISO
				ETH	ENF	MET	ISO
Siepmann	1976	Katze	V _{max}	ENF	HAL		
Lynch	1986	Meerschw.	V _{max} peak tension	ISO	HAL		
				ISO	HAL		

Tabelle 12: Ergebnisse von in vitro Untersuchungen zur Myokarddepression durch verschiedene volatile Anästhetika. Die Anästhetika sind von links nach rechts nach zunehmender Myokarddepression angeordnet. Die Abkürzungen bedeuten: ENF = Enflurane, ETH = Äther, HAL = Halothane, ISO = Isoflurane und MET = Methoxyfluran.

gleich zu Enflurane geschlossen hatten (Tarnow 1977, Merin 1981, Hess 1983). Bei der Bewertung der Arbeit von Kemmoutsu et al muß man jedoch berücksichtigen, daß er die Ergebnisse über Isoflurane mit alten Daten über Enflurane und Halothane vergleicht, die unter anderen Versuchsbedingungen (verschiedene Pufferlösungen und Temperaturen im Organbad) erhoben wurden. Ein zuverlässiger Vergleich der Kontraktilität unter identischen Bedingungen liegt also auch hier nicht vor.

Ein weiteres Problem bei der Interpretation dieser in vitro erhobenen Daten ist die unterschiedliche Anwendung des Begriffs der äquianästhetischen Dosis durch die verschiedenen Arbeitsgruppen (Siepmann 1976). Shimosatu et al stellten unter Verwendung jeweils gleicher absoluter Konzentrationen Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die verschiedenen Inhalationsnarkotika auf, ohne auf die unterschiedliche anästhetische Potenz der Narkotika einzugehen. Kemmotsu et al führten den Vergleich bei äquianästhetischen Dosen auf der Basis von MAC-Werten durch, wie sie in der Literatur für den Menschen angegeben werden, eine Vorgehensweise, die bei Untersuchungen am Herzmuskelgewebe der Katze problematisch erscheint. Siepmann et al führten ihre Messungen bei gleichen absoluten Konzentrationen durch und rechneten ihre Daten anschließend auf die MAC-Werte der Katze um. Lynch verwendete für seinen Vergleich die MAC-Werte für Mensch und Hund, und Brown und Crout schließlich gingen als einzige von den MAC-Werten ihrer Spezies, der Katze aus. Ein weiteres Problem bei der Übertragung der in vitro Ergebnisse auf den intakten Organismus ergibt sich aus der unterschiedlichen Pharmakokinetik der volatilen Anästhetika. So wurden bei äquianästhetischer alveolärer Konzentration der Inhalationsnarkotika im Herzmuskelgewebe niedrigere Konzentrationen von Isoflurane als von Enflurane gefunden (Fitzal 1984). Auch können humorale und nervale Einflüsse auf den Inotropiestatus des Myokards im in vivo Versuch die Ergebnisse gegenüber den in vitro Messungen verändern.

2.3.2. Mechanismen der Myokarddepression

Die Wirkungsmechanismen, auf denen die negative Inotropie der volatilen

Anästhetika beruht, sind noch nicht eindeutig geklärt. Im Zentrum der Überlegungen stehen die möglichen Wirkungen der Anästhetika auf kalziumvermittelte Reaktionen und auf die intrazelluläre Kalziumkinetik. Merin et al fanden bei der Interaktion von Halothane und Kalzium eine reversible Wirkung auf die kardiale Actomyosin-ATPase, einem Schlüsselenzym der Herzmuskelkontraktion (Merin 1974). Weiter konnte gezeigt werden, daß Kalziumgaben die halothanebedingte Myokarddepression wenigstens partiell aufheben können (Price 1974). Bei Untersuchungen über die intrazellulären Mechanismen der Myokardwirkung volatiler Anästhetika fanden Su und Kerrick sowie Su und Bell eine nur geringe direkte Beeinträchtigung der kontraktilen Proteine durch Halothane, Enflurane und Isoflurane, aber eine deutliche Hemmung der Kalziumaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum des Papillarmuskels (Su 1979/80/86). Die Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum wird danach erst bei Anästhetikakonzentrationen von mehr als 5 Vol% gering beeinflusst. Dagegen fanden Blanck und Thompson eine nur geringe Beeinflussung des Kalziumtransportes in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums durch Halothane, Enflurane und Isoflurane. Unter bestimmten Bedingungen - klinisch relevante Anästhetikakonzentration und niedriger ATP-Gehalt - beschrieben sie sogar eine Stimulierung der Kalzium-Magnesium-Pumpe und schlossen daraus, daß die Suppression der Membranfunktion des sarkoplasmatischen Retikulums allenfalls geringfügig zur kardiodepressiven Wirkung der volatilen Anästhetika beiträgt. Einen qualitativen Unterschied in der Wirkungsweise der drei Anästhetika fanden auch sie nicht (Blanck 1981/82). Im Gegensatz dazu vermutet Lynch unterschiedliche Mechanismen der Myokarddepression durch Halothane und Enflurane einerseits und Isoflurane andererseits (Lynch 1986). Er findet die Hauptwirkung von Halothane und Enflurane in der Hemmung des langsamen Kalzium-einstroms in die Muskelzellen, während diese Reaktion von Isoflurane nur gering beeinflusst wird. Dagegen beeinträchtigt Isoflurane bevorzugt den Kalziumtransport durch die Membran des sarkoplasmatischen Retikulums.

Bei Betrachtung dieser widersprüchlichen Ergebnisse und Thesen liegt der Schluß nahe, daß es für die volatilen Anästhetika auf zellulärer Ebene

nicht nur einen molekularen Wirkungsort in der Herzmuskelzelle gibt, der alle Wirkungen erklärt, sondern daß eine Vielzahl von oft nur gering ausgeprägten Einzelwirkungen in ihrer Summe für die myokardiale Depression verantwortlich ist (Blanck 1982).

2.3.3. Daten aus in vivo Messungen

Eine Vielzahl von Autoren hat neben anderen hämodynamischen Parametern auch die myokardiale Kontraktilität bestimmt. Eine Zusammenstellung der Resultate einiger dieser Untersuchungen findet sich in Tabelle 13. In den meisten Arbeiten wurde $dp/dt_{\max}$ als Kontraktilitätsparameter herangezogen (Tarnow 1977, Merin 1976/76/81/87, Horan 1977, Ritzman 1976, Schieber 1986). Manche Autorengaben noch einen zweiten Parameter wie $dp/dt/LVDP$ (Ritzman 1976) oder $dp/dt/DP40$ (Schieber 1986) an. Darüberhinaus wurde auch noch die linksventrikuläre end-systolische Druck/Volumen bzw Druck/Durchmesser Beziehung als Maß für die Kontraktilität angegeben (van Trigt 1984, Heinrich 1986). Die nur sehr eingeschränkte Aussagekraft dieser Parameter gerade bei Anwendung volatiler Anästhetika mit der damit verbundenen Nachlastsenkung wurde bereits in Kapitel D.1.3.1. diskutiert. Auf die Ergebnisse soll dennoch eingegangen werden.

Tarnow et al fanden im Hundemodell bei einem MAC die stärkste Abnahme von $dp/dt_{\max}$ mit Enflurane (-65%). Mit Halothane (-53%) und Isoflurane (-43%) war diese Abnahme weniger ausgeprägt.

Merin et al untersuchten 1976 Halothane und Enflurane, 1981 schloß er eine Arbeit über Isoflurane an. Ein MAC bewirkte bei Enflurane eine Abnahme von $dp/dt_{\max}$ um nur 18%, bei Halothane um 27% und bei Isoflurane um 33%. Nach diesen Daten würde Isoflurane die Kontraktionskraft des Herzens von allen drei Anästhetika am stärksten vermindern. Merin selbst relativierte jedoch dieses Ergebnis und schloß aus der besseren Aufrechterhaltung des Herzminutenvolumens unter Isoflurane und einem signifikanten Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes unter Enflurane, den er als Zeichen einer myokardialen Insuffizienz wertete, auf eine geringere negative Inotropie von Isoflurane im Vergleich zu den anderen volatilen Anästhetika. 1987 veröffentlichten Merin et al eine neue Untersuchung. Hier verminderten

Autoren	Jahr	Modell	Parameter	Anästhetikum	Kontrolle	0,5	1,0	1,5	2,0 (MAC)
Merlin	1976	Hund	$\frac{dp}{dt}_{\max}$	HAL	100%	(%)	(%)	(%)	(%)
Merlin	1981	Hund	$\frac{dp}{dt}_{\max}$	ENF	100%	-	73	-	39
Tarnow	1977	Hund	$\frac{dp}{dt}_{\max}$	ISO	100%	-	82	-	54
				HAL	2782	-	67	-	38
Horan	1977	Hund	$\frac{dp}{dt}_{\max}$	ENF	2819	77	47	-	-
				ISO	2731	71	35	-	-
				HAL		82	57	-	-
Ritzman	1976	Rhesus- affe	$\frac{dp}{dt}_{\max}$	1 MAC: ISO ENF = HAL					
				HAL	4819	-	31	13	-
				ENF	5228	-	37	19	-
van Trigt	1984	Hund	$\frac{dp}{dt}_{\max}$ LVIDP	HAL	91	-	64	53	-
				ENF	91	-	67	57	-
Schieber	1986	Schwein	$\frac{dp}{dt}_{\max}$	HAL	10,1	-	66	-	42
				ENF	15,2	81	-	61	-
				HAL	3600	-	42	-	-
				ISO	3547	-	47	-	-
Heinrich	1986	Mensch	$\frac{dp}{dt}_{\max}$	ISO	2560	80	68	-	-
				HAL	68	-	-	-	-
				ENF	56	86	-	-	-
Merlin	1987	Hund	$\frac{dp}{dt}_{\max}$	ISO	63	56	-	-	-
				HAL	3100	-	54	-	27
				ENF	3170	-	49	-	28
				ISO	3090	-	62	-	37

Tabelle 13: Ergebnisse verschiedener Autoren zur Myokarddepression durch volatile Anästhetika in vivo. Das Jahr der Veröffentlichung, die untersuchte Spezies und der verwendete Parameter sind jeweils angegeben. Genauere Erläuterungen dazu: siehe Text. Die Ausgangswerte sind soweit möglich als Absolutwerte gegeben. Die Werte unter den verschiedenen Dosierungen der Anästhetika sind um der besseren Vergleichbarkeit willen in Prozent des Ausgangswertes angegeben und einer MAC-Stufe zugeordnet.

Halothane und Enflurane $dp/dt_{\max}$ etwa gleich deutlich um 46 bzw. 51%, während sich Isoflurane in dieser Gegenüberstellung mit einer Abnahme von $dp/dt_{\max}$ um nur 38% auch bezüglich dieses Parameters als weniger kardio-depressiv erwies als die beiden anderen Anästhetika.

Ritzman et al bestimmten $dp/dt_{\max}$ während Halothane- und Enfluraneanästhesie bei Rhesusaffen und fanden bei einem MAC eine Abnahme um 69, bzw 63%. Verwendeten sie $dp/dt/LVDP$, also die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel dividiert durch den entwickelten Druck, so fanden eine weniger stark ausgeprägte Kardiodepression um nur 36% mit Halothane und 33% mit Enflurane. Mit beiden Parametern war die Wirkung der Anästhetika auf das Myokard etwa gleich stark ausgeprägt.

Schieber et al verglichen die Wirkungen von je 1,3 MAC Halothane und Isoflurane an neugeborenen Ferkeln. Mit einer Abnahme von $dp/dt_{\max}$ um 58% bei Halothane und um 53% bei Isofluraneanästhesie fanden sie keinen Unterschied zwischen den beiden Narkotika in Bezug auf ihre negative Inotropie. In der Isofluranegruppe bestimmten sie auch noch dp/dt bei einem entwickelten Druck von 40 mmHg und fanden bei 1,3 MAC eine Abnahme um nur 20% im Vergleich zu 53% bei Verwendung von $dp/dt_{\max}$. Diese Diskrepanz zwischen den Ergebnissen bei Verwendung der unterschiedlichen Parameter sowohl bei Schieber et al als auch bei Ritzman et al weist auf die starke Nachlastabhängigkeit von $dp/dt_{\max}$ hin.

Horan et al verglichen die Wirkung von je einem MAC Halothane, Enflurane und Isoflurane auf $dp/dt_{\max}$ und fanden die geringste Kardiodepression in der Isofluranegruppe im Vergleich zu den beiden anderen Anästhetika.

Van Trigt et al verglichen Halothane und Enflurane in ihrer Wirkung auf das linksventrikuläre endsystolische Druck/Durchmesser-Verhältnis und schlossen auf eine geringere Beeinträchtigung der Pumpfunktion des Herzens unter Enflurane. Die endsystolische Druck/Volumen-Beziehung war von Sagawa et al als Nachlastunabhängiger Kontraktilitätsparameter eingeführt worden (Sagawa 1977) Maughan et al konnten jedoch nachweisen, daß auch dieser Parameter von der Nachlast abhängig ist.

Heinrich et al schließlich untersuchten an Patienten ebenfalls die end-systolische Druck/Durchmesser-Beziehung. Neben den bereits genannten Proble-

menbeider Verwendung dieses Parameters kommt in dieser Arbeit noch hinzu, daß die Autoren nicht den linksventrikulären sondern den Radialarteriendruck für ihre Berechnung verwenden, also eine weitere erhebliche Fehlerquelle in die Ermittlung der myokardialen Kontraktilität einbringen. Mit diesem Parameter finden sie keinen Unterschied zwischen Halothane, Enflurane und Isoflurane.

Faßt man die Ergebnisse zusammen so zeigte Enflurane meist keinen Unterschied (Tarnow 1977, Merin 1987, Ritzman 1976, Horan 1977, Heinrich 1986) oder einen leichten Vorteil (Merin 1976, van Trigt 1984) gegenüber Halothane. Isoflurane wurde in seiner Wirkung auf die myokardiale Kontraktilität als nachteilig (Merin 1981), als gleich stark wirksam (Schieber 1986, Heinrich 1986) oder als vorteilhaft (Tarnow 1977, Merin 1987, Horan 1977) gegenüber Halothane oder Enflurane gefunden.

2.3.4. Die eigenen Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erlauben nun durch die Anwendung des Parameters $V_{\max}$ einen direkten Vergleich der kardiodepressiven Wirkung, die Isoflurane und Enflurane in verschiedenen Konzentrationen in vivo ausüben. Wie bei den oben aufgeführten Untersuchungen an in vitro Präparationen, an Versuchstieren und an Patienten zeigt sich eine mit ansteigender Dosis zunehmende negativ inotrope Wirkung beider Anästhetika. Beim Vergleich der beiden Narkotika können die in vitro Ergebnisse von Kemmotsu et al für das intakte, den Regulations- und Kompensationsmechanismen des Organismus ausgesetzte Herz nicht bestätigt werden. Mit Enflurane nahm $V_{\max}$ bei einem MAC um 25% ab, während ein MAC Isoflurane diesen Parameter nur um 16% senkte. Dieser Unterschied war signifikant. Isoflurane beeinträchtigt also im quantitativen Vergleich die myokardiale Kontraktilität bei äquianästhetischer Konzentration weniger als Enflurane. Damit konnten die Vermutungen anderer Autoren, die aus der hämodynamischen Befundkonstellation zu einem ähnlichen Schluß gekommen waren (Merin 1981, Tarnow 1977, Fitzal 1984), erstmals mit einer Untersuchung am in vivo Modell unter Verwendung eines geeigneten Kontraktilitätsparameters bestätigt werden. Mögliche Ursachen für die Dis-

krepanz der Resultate, die Kemmotsu et al in vitro erhoben hatten, und den in vivo Befunden wurden bereits im Abschnitt über die in vitro Daten besprochen.

Die bessere Aufrechterhaltung des Herzminutenvolumens mit Isoflurane ist also auf die geringere Beeinträchtigung der Kontraktionskraft des Herzens und die gleichzeitig stärkere Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes zurückzuführen. Klinische Studien bestätigen diesen spezifischen Vorteil von Isoflurane im Vergleich zu anderen volatilen Anästhetika. Bastard et al fanden bei Patienten vor und nach chirurgischer Stimulation bei vergleichbarem arteriellen Druck einen niedrigeren peripheren Widerstand bei besserer Aufrechterhaltung des Herzminutenvolumens bei Isoflurane im Vergleich zu Halothane (Bastard 1984). Hess et al behandelten intraoperativ auftretende Hypertensionen mit volatilen Anästhetika. Um den Blutdruck wieder auf den Ausgangswert einzustellen waren inspiratorische Konzentrationen von 1,5 bis 2,0 Vol% Isoflurane und 1,0 bis 1,5 Vol% Halothane erforderlich. Beide Anästhetika senkten den peripheren Gefäßwiderstand, Isoflurane jedoch deutlich mehr als Halothane. Das Herzminutenvolumen nahm unter diesen Bedingungen mit Halothane ab, während es mit Isoflurane sogar anstieg (Hess 1983).

Für die Anästhesie des herz- und kreislaufgesunden Patienten sollte der Unterschied zwischen den Anästhetika kaum von Bedeutung sein. Die moderne Anästhesie und Intensivmedizin ermöglicht jedoch auch schwere operative Eingriffe an herzinsuffizienten Patienten. Hier sollte, nach den Ergebnissen dieser Arbeit Isoflurane der Vorzug vor Enflurane und wohl auch Halothane gegeben werden. Dies gilt um so mehr als Kemmotsu et al zeigen konnten, daß Papillarmuskelpreparate aus insuffizienten Herzen stärker beeinträchtigt wurden als solche aus gesunden Herzen (Kemmotsu 1973). Dadurch kann die Bedeutung der gezeigten Befunde nur noch unterstrichen werden.

2.2. Die Sauerstoffbilanz des Herzens

Die Methoden zur Bestimmung der globalen Sauerstoffbilanz des Herzens durch die Erfassung von Herzleistung, Durchblutung, O_2 -Angebot und -Verbrauch sind in der Klinik wie in der experimentellen Medizin allgemein bekannt und anerkannt (Feigl 1983). Die eigenen Ergebnisse hierzu stimmen sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei den Ausgangswerten in den Anästhetikagruppen mit denen anderer Arbeitsgruppen, die bei der Diskussion dieser Ergebnisse im Einzelnen diskutiert werden, überein. Auf die Ergebnisse der weniger verbreiteten Messung des Gewebe pO_2 soll dagegen an dieser Stelle eingegangen werden. Der mittlere Gewebe pO_2 des Herzens betrug in den verschiedenen Gruppen 54, 64 und 63 mmHg bei Ausgangsbedingungen. Ältere Arbeiten mit Stichelektroden ergaben dagegen pO_2 -Werte von nur 19 bis maximal 40 mmHg (Kirk 1964, Mendler 1973, Yokoyama 1978). Wegen der besonderen Problematik der Anwendung von Stichelektroden am Herzen, wie bei der Diskussion der Methode der pO_2 -Messung am Herzen bereits erläutert, sind diese niedrigen Werte am ehesten als Artefakt der Methode zu erklären. Die wenigen, erst in den letzten Jahren veröffentlichten Messungen des myokardialen Oberflächen Gewebe pO_2 mit der auch in dieser Arbeit verwendeten Methode erbrachten denn auch höhere Werte zwischen 48 und 54 mmHg (Vogel 1984, Walfridsson 1985, Klövekorn 1986). Die in dieser Arbeit zum Teil noch etwas höheren pO_2 -Werte dürften durch Unterschiede in der Präparation oder der Basisnarkose zu erklären sein.

Die Sauerstoffbilanz des Herzens wird sowohl vom O_2 -Verbrauch als auch vom O_2 -Angebot beeinflusst. Bleibt der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes konstant, so ist das O_2 -Angebot allein vom myokardialen Blutfluss abhängig. Der O_2 -Verbrauch wird vor allem von der Herzarbeit, also vom arteriellen Druck, dem Schlagvolumen und der Herzfrequenz bestimmt (Theye 1975, Tarnow 1977). Mit der Abnahme dieser Parameter bewirkten beide Anästhetika eine deutliche Reduzierung der Schlagarbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Eine vergleichbare Reduzierung des O_2 -Verbrauchs wurde von anderen Autoren nicht nur für Isoflurane und Enflurane sondern

auch für Halothane gefunden (Theye 1975, Tarnow 1977, Merin 1981).

Auf der Seite des O_2 -Angebots und damit des myokardialen Blutflusses zeigen die volatilen Anästhetika dagegen unterschiedliche Wirkungen. In der vorliegenden Arbeit nahm der linksventrikuläre Blutfluß mit Isoflurane zu, während er mit Enflurane abnahm. Andere Autoren fanden mit Isoflurane eine Zunahme der Durchblutung des Herzens (Gelman 1984, Vogel 1986), einen unveränderten Blutfluß (Tarnow 1977, Reiz 1983, Lundeen 1983) oder eine Abnahme der Durchblutung (Merin 1981). Für Enflurane und auch Halothane wurde übereinstimmend eine Abnahme der Herzdurchblutung gefunden (Gelman 1984, Vogel 1986, Tarnow 1977, Merin 1981).

Obwohl wegen der starken Abnahme des O_2 -Verbrauchs kein metabolischer Bedarf dafür besteht, wirkt in Übereinstimmung mit der Literatur Isoflurane stark (Tarnow 1977, Vogel 1984, Gelman 1984, Sybert 1983, Reiz 1983/85, Sill 1987), Enflurane schwächer (Tarnow 1977, Vogel 1984, Sybert 1983). koronardilatierend. Halothane zeigt kaum koronardilatierende Eigenschaften (Gelman 1984, Tarnow 1977, Fitzal 1984, Sybert 1983). Daß diese Vasodilatation die Abnahme des koronaren Perfusionsdruckes überkompensiert, zeigt sich in der Zunahme des Verhältnisses von O_2 -Angebot zu O_2 -Verbrauch, die in der Isoflurane-Gruppe besonders ausgeprägt ist. Beide Anästhetika beeinflussen also die myokardiale Autoregulation und bewirken eine Art "Luxusperfusion" (Tarnow 1977, Fitzal 1984).

Der Mechanismus dieser dilatierenden Wirkung ist unbekannt. Ein direkt relaxierender Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur wie z.B. bei Kalziumantagonisten ist denkbar (Merin 1987). Sill et al konnten kürzlich zeigen, daß nicht wie bei Anwendung organischer Nitratverbindungen die großen epikardialen Koronararterien betroffen sind, und schließen daraus auf die intramuralen Arteriolen als Ort der koronarvaskulären Dilatation (Sill 1987). Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit über Versuche an isolierten Koronararterien des Hundes weist dem Endothel eine Schlüsselrolle in der Vermittlung der Isoflurane-induzierten koronaren Gefäßdilatation zu (Blaise 1987).

Danach wirkt Isoflurane weder über eine Blockade der Kalziumkanäle noch über einen allgemein inhibierenden Effekt auf die glatten Muskelzellen. Neben einer nur geringen alphablockierenden Wirkung scheint Isoflurane vor allem indirekt über das Gefäßendothel zu wirken. Welche Substanz diese Wirkung vermittelt bleibt unklar. Blaise et al konnten jedoch Noradrenalin, Acetylcholin, Histamin, Serotonin und die Arachidonsäuremetaboliten der Cyclooxygenase als mögliche Mediatoren ausschließen. Sie diskutierten die Möglichkeit einer vermehrten Freisetzung, bzw Verstärkung der Wirkung von EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor) durch Isoflurane, können jedoch keine Beweise für diese wenn auch schlüssige Hypothese anführen (Blaise 1987).

Die Verbesserung der globalen O_2 -Bilanz des Herzens, unter Isoflurane mit einer Steigerung des Verhältnisses von O_2 -Angebot zu O_2 -Verbrauch um 75% besonders stark ausgeprägt, führt erwartungsgemäß und in Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur zu einem Anstieg des koronarvenösen pO_2 bzw. der koronarvenösen Sättigung (Vogel 1984, Reiz 1983, Fitzal 1984). Da organvenöser pO_2 bzw O_2 -Sättigung als repräsentativ für die mittlere O_2 -Sättigung im Myokard angesehen werden (Feigl 1983, Tarnow 1977) sollte nun bei dieser Konstellation ein entsprechender Anstieg des myokardialen Gewebe- pO_2 zu erwarten sein (Belloni 1979, Feigl 1983, Nylander 1983). Die ermittelten Gewebe- pO_2 -Werte von der Oberfläche des Myokards bleiben jedoch zunächst konstant und nehmen mit höherer Enfluranedosis sogar ab.

Für diesen Befund, Verbesserung der globalen O_2 -Bilanz des Herzens bei gleichzeitig unverändertem Oberflächen-Gewebe- pO_2 , bieten sich zwei Erklärungsmöglichkeiten an. Zum einen könnten die Inhalationsanästhetika eine Umverteilung des Blutflusses zu den inneren, subendokardialen Myokardschichten bewirken. Eine dadurch bewirkte Verbesserung der O_2 -Bilanz nur der tiefen Myokardschichten würde von der Messung des oberflächennahen Gewebe- pO_2 mit der in dieser Arbeit verwendeten Elektrode nicht erfaßt. Solche intramurale Umverteilungen des Blutflusses konnten jedoch durch die Messung mit der Microsphere-Methode, die die Bestimmung des Blutflusses in

den einzelnen Myokardschichten ermöglicht, ausgeschlossen werden. Es bleibt somit nur die zweite Erklärung: ein beachtlicher Anteil des arterialisier-ten Blutes passiert das Herz ohne den enthaltenen Sauerstoff an das Gewebe abzugeben. Ein derartiger nicht-nutritiver Blutfluß, in der Literatur als Shunt-Durchblutung bezeichnet, ist für andere Organe seit langem bekannt (Gordon 1953) Ob es sich im vorliegenden Fall um anatomisch präformierte Shuntgefäße handelt, oder ob rein funktionelle Shunts durch Beeinflussung der Mikrozirkulation entstehen, kann mit den vorliegenden Daten nicht mit letzter Sicherheit entschieden werden.

Arterio-koronarvenöse Shunt-Gefäße mit einem Durchmesser von mehr als 15μ können ausgeschlossen werden, da Mikrosphären mit einem Durchmesser von 15μ verwendet wurden und diese in einer koronarvenösen Referenzprobe, die gleichzeitig zur Injektion der Mikrosphären abgezogen wurde, nicht nachzuweisen waren. Der unter Isoflurane und bedingt auch unter Enflurane nachgewiesene nicht- nutritive Fluß passiert also Gefäße kleiner als 15μ und tritt damit auf mikrozirkulatorischer Ebene im Kapillarbett des Myokards auf.

Gestützt wird diese Vermutung durch die Befunde zweier Arbeitsgruppen. Vogel et al fanden unter 0,7 Volumenprozent Isoflurane einen Anstieg von koronarem Blutfluß (elektromagnetischer Flußkopf über der LAD) und koronarvenösem pO_2 bei nahezu unverändertem kapillären Mikrofluß (H_2 -Clearance) und ebenfalls unverändertem Gewebe pO_2 an der Oberfläche des Myokards im Versorgungsgebiet der LAD (Vogel 1984/84). Auch diese Befunde können als Hinweis für eine Shuntdurchblutung gedeutet werden, sie können jedoch auch durch eine mögliche Umverteilung des myokardialen Blitflusses erklärt werden. Goetz und Mitarbeiter konnten kürzlich für den Hautmuskel des Hamsters unter Isoflurane eine Dilatation der Arteriolen und Präkapillaren mit einer Verminderung der kapillären Durchblutung, einer Umverteilung des kapillären Flusses und inhomogener Kapillarflußverteilung zeigen (Goetz 1986).

Faßt man diese Befunde kurz zusammen, so wird deutlich, Daß es unter

Enflurane und mehr noch unter Isoflurane zu einer Aufteilung des Kapillarflusses in zwei Anteile, einen nutritiven und einen nicht-nutritiven kommt. Dabei ist der nutritive Anteil bei 0,5 MAC Enflurane und bis zu 1,0 MAC Isoflurane ausreichend, um die Gewebeoxygenation nahezu unverändert aufrecht zu erhalten. Erst bei der höherern Enfluranedosis zeigt die Linksverschiebung der pO_2 -Histogramme eine Verminderung der nutritiven Kapillardurchblutung an, während der erhöhte koronarvenöse pO_2 den nicht-nutritiven Fluß durch kapilläre Shuntgefäße widerspiegelt.

Über den Mechanismus dieser Umverteilung des Blutflusses von nutritiven zu nicht-nutritiven Kapillaren kann hier keine gesicherte Aussage gemacht werden. Sowohl ein spezifischer Effekt auf die präkapillären Gefäßdurchmesser als auch eine unspezifische Wirkung, z.B. über den verminderten Perfusionsdruck wäre denkbar.

Zur Veranschaulichung mag das Modell über die Verteilung des Kapillarflusses nach Harrison und Mitarbeitern (Harrison 1985) dienen (vgl. Abb. 25). Nach der Vorstellung der Autoren wird durch lokale Regulation des Widerstands der mittleren kurzen Kapillare ein ausreichender Fluß in den längeren Kapillaren mit höherem Widerstand gewährleistet. Wird diese Regulation aufgehoben oder sinkt der Perfusionsdruck bis unter den Regulationsbereich dieses Systems, so kommt es zu einer Umverteilung des Blutflusses von äußeren längeren Kapillaren zur mittleren kurzen mit hohem Fluß und hoher Flußgeschwindigkeit. Diese mittlere Kapillare, von den Autoren als zentrales Shunt-Gefäß bezeichnet soll zum Beispiel im Skelettmuskel einen Durchmesser von bis zu 12μ aufweisen.

Obwohl das Verhältnis von O_2 -Angebot zu O_2 -Verbrauch in der Enfluranegruppe bei einem MAC gegenüber der Kontrollabnahme sogar leicht verbessert ist, kommt es in dieser Gruppe im Gegensatz zur Isofluranegruppe zu einer Linksverschiebung der pO_2 -Histogramme. Neben der geringeren Koronardilatation durch Enflurane spielt hier möglicherweise der stärkere Abfall des Perfusionsdruckes eine wichtige Rolle. Berechnet man den Perfusionsdruck

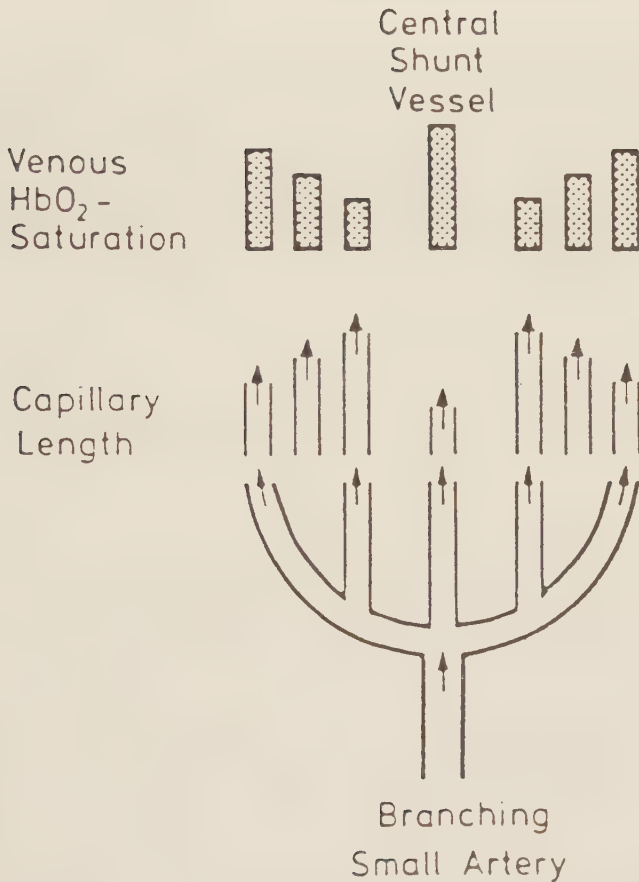


Abbildung 25: Schema der Regulation der Blutflußverteilung zwischen den verschiedenen Kapillaren, die von einer gemeinsamen Arteriole versorgt werden. Dargestellt ist eine physiologische Situation, bei der durch Regulation des Flußwiderstands der mittleren kurzen Kapillare eine relativ homogene Verteilung des Blutflusses durch die Kapillaren und damit der venösen O₂-Sättigung am Ende der Kapillaren sichergestellt ist. Wird diese Regulation aufgehoben, kommt es zu einer Umverteilung des Blutflusses zur mittleren kurzen Kapillare mit dem geringsten spontanen Widerstand (Central Shunt Vessel) mit dort hoher venöser O₂-Sättigung und zur Minderversorgung der längeren randständigen Kapillaren mit dort sehr niedriger O₂-Sättigung (Abb. aus Harrison 85).

sionsdruck wie in der Literatur meist angegeben aus der Differenz von mittlerem diastolischem Aortendruck und linkem Vorhofdruck so beträgt er bei einem MAC Enflurane nur noch 35 mmHg. Es ist durchaus denkbar, daß damit trotz der koronargefäßdilatierenden Wirkung von Enflurane der Blutfluß nicht in ausreichendem Maße aufrechterhalten werden kann (Feigl 1983) bzw eine ausreichend homogene Verteilung des Blutflusses im Kapillarbett nicht mehr gewährleistet ist.

2.3. Die Sauerstoffbilanz der Leber

Die Ausgangswerte für die Sauerstoffbilanz der Leber wurden unter Basisnarkose mit Piritramid erhoben. Daten über eine mögliche Beeinflussung dieser Parameter durch Piritramid liegen bisher nicht vor. Die Ausgangswerte für die Leberdurchblutung, den O_2 -Verbrauch der Splanchnikusorgane und den Oberflächen-Gewebe- pO_2 der Leber stimmen jedoch mit denen anderer Autoren überein (Andreen 1975, Gelman 1984, Kessler 1976, Richardson 1981, Greenway 1971). Es darf also angenommen werden, daß Piritramid allein keinen entscheidenden Einfluß auf die Parameter der O_2 -Bilanz der Leber ausübt. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe mit den über Stunden unveränderten Werten unter Basisnarkose mit Piritramid zeigen, daß die Ergebnisse der beiden Versuchsgruppen auch nicht durch zeitabhängige Veränderungen verfälscht wurden.

Die Basisnarkose muß jedoch beim Vergleich der Ergebnisse mit den Daten anderer Arbeitsgruppen berücksichtigt werden. Da die Abhängigkeit der Durchblutung der Splanchnikusorgane vom Perfusionsdruck unter verschiedenen Bedingungen nachgewiesen ist (Greenway 1971, Richardson 1981), scheint es gerechtfertigt diese Daten auf der Basis vergleichbarer hämodynamischer Bedingungen zu vergleichen. Legt man einen arteriellen Druck von ca. 60 mmHg zugrunde, wie er in der Isofluranegruppe mit einem MAC erreicht, in der Enfluranegruppe leicht unterschritten wird, so ist der Abfall der Leberdurchblutung vergleichbar mit einer anderen Arbeit am Hundemodell (Gelman 1984). Auch am Schwein zeigte die Lebergesamtdurchblutung eine Abnahme mit steigender Isofluranedosis (Lundeen 1983). In beiden Arbeiten nahm dabei die Splanchnikusdurchblutung ebenso wie in der vorliegenden Arbeit weniger ab als der arterielle Druck, was auf eine leichte Dilatation der Splanchnikusgefäße unter Einwirkung volatiler Anästhetika hinweist und die Ergebnisse von Östman et al unterstützt, die bei konstant gehaltenem Perfusionsdruck eine Zunahme der Dünndarmdurchblutung unter Isoflurane gefunden hatten (Östman 1985). Auch Seyde und Longnecker haben die dilatori-

sche Wirkung von Isoflurane bzw. Enflurane auf das präportale Gefäßbett nachgewiesen (Seyde 1984). Mit der Durchblutung nimmt auch das Sauerstoffangebot an die Splanchnikusorgane unter Isoflurane und, wegen der geringen Fallzahl nur bedingt aussagekräftig, mit Enflurane ab. Auch diese Daten liegen im Bereich der Ergebnisse anderer Arbeiten (Gelman 1984, Irestedt 1979).

Der Lebervenöse pO_2 nahm mit beiden Anästhetika mit zunehmender Dosis ab. Eine Linksverschiebung der pO_2 -Histogramme trat bereits mit 0,5 MAC Enflurane aber erst mit 1,0 MAC Isoflurane auf. Auch eine deutliche Zunahme der 0-Werte und der Werte in der niedrigsten Sauerstoffdruckklasse trat jeweils mit der Linksverschiebung auf. Dies deutet auf eine Zunahme hypoxischer Gewebeanteile in den toten Ecken des Sauerstoffdruckfeldes des Lebergewebes hin und zeigt ein Mißverhältnis zwischen dem O_2 -Angebot und dem O_2 -Bedarf des Gewebes (Kessler 1976). Dieses Ungleichgewicht in der Sauerstoffbilanz der Leber zeigt sich auch in der deutlichen Abnahme des Verhältnisses von O_2 -Angebot zu -Verbrauch bereits mit 0,5 MAC Isoflurane bzw. Enflurane. Allerdings scheinen kompensatorische Mechanismen auf mikrozirkulatorischer Ebene die Gewebeoxygenation der Leber bei 0,5 MAC Isoflurane noch aufrechterhalten zu können, da trotz der Verschlechterung der O_2 -Bilanz und der Abnahme des Lebervenösen pO_2 die Sauerstoffdruckverteilungskurven des Lebergewebes keine Beeinträchtigung zeigen.

Eine Abnahme des lebervenösen pO_2 als Zeichen einer Beeinträchtigung der Leberoxygenation war von anderen Arbeitsgruppen auch für Halothane (Runciman 1984, Andreen 1975) und für Enflurane (Irestedt 1979) gefunden worden. Allgemein wurde beobachtet, daß -wie in der vorliegenden Arbeit- der Sauerstoffverbrauch der Splanchnikusorgane unverändert blieb, obwohl für diese Anästhetika eine Verminderung des Gesamtkörper $-O_2$ -Verbrauchs und des O_2 -Verbrauchs verschiedener Organe (z.B. Herz, Gehirn) dokumentiert ist. Das Gefäßbett der Splanchnikusorgane ist bei Applikation dieser Anästhetika offenbar nicht in der Lage, das verminderte Verhältnis von O_2 -Angebot zu O_2 -Verbrauch durch eine entsprechende Steigerung der Durchblutung auszugleichen.

sieren.

Ob die verminderte Gewebeoxygenation der Leber in der vorliegenden Arbeit durch eine vermehrte O_2 -Extraktion in den präportalen Organen und somit durch ein vermindertes O_2 -Angebot an die Leber verursacht wird, oder ob die vermehrte O_2 -Extraktion in der Leber selbst auftritt, kann aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht entschieden werden, da keine portalvenösen Blutproben entnommen wurden. Die dafür notwendige Laparatomie wurde bewußt unterlassen, da bekannt ist, daß dadurch die Leberdurchblutung beeinflußt wird (Gelman 1976). Literaturangaben über die Wirkung von Halothane (Runciman 1984, Andreen 1975) und Enflurane (Irestedt 1979) unterstützen die erste Hypothese einer gesteigerten O_2 -Extraktion der präportalen Organe bei unverändertem O_2 -Verbrauch. Im Gegensatz dazu steht eine Studie, die eine Abnahme des O_2 -Verbrauchs des Dunndarms, des Organs mit dem größten Beitrag zum Portalfluß, unter Isoflurane belegt (Tverskoy 1985). Dies würde einen höheren portalen pO_2 bewirken und auf eine vermehrte O_2 -Extraktion in der Leber selbst als Ursache des verminderten Lebergewebe- pO_2 hinweisen. Da jedoch eine kürzlich erschienene in-vitro Studie einen unveränderten Sauerstoffverbrauch der Leberzellen unter Isofluraneeinwirkung belegt (Becker 1987), scheint die Leberoxygenation vor allem durch den verminderten Portalfluß und den damit verringerten O_2 -Gehalt des portalvenösen Blutes verursacht zu sein.

Sowohl Isoflurane als auch Enflurane führten also im vorliegenden Versuchsmodell zu einer vermehrten Sauerstoffextraktion in den Splanchnikusorganen. Dies zeigte sich in den verminderten lebervenösen pO_2 -Werten und in der Linksverschiebung der pO_2 -Histogramme der Leber mit einer Vermehrung der niedrigsten pO_2 -Werte, die mit 1,0 MAC Isoflurane und bereits mit 0,5 MAC Enflurane auftraten. Eine kürzlich erschienene Studie von Gelman et al findet eine bessere Aufrechterhaltung des Leberblutflusses mit Isoflurane im Vergleich zu Halothane (Gelman 1984). Vergleicht man jedoch das Verhältnis von O_2 -Angebot und O_2 -Verbrauch sowohl in der vorliegenden Arbeit über Isoflurane und Enflurane als auch in den Ergebnissen früherer

Arbeiten über Halothane und Enflurane (Runciman 1984, Hughes 1980, Andreen 1975, Irestedt 1979, Gattiker 1966), so scheint es keine spezifischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Inhalationsnarkotika zu geben.

Inwieweit die gefundene Beeinträchtigung der O_2 -Bilanz der Leber und die damit einhergehende Verschlechterung der Gewebeoxygenierung von klinischer Relevanz sind ist unklar. Bei der Interpretation der Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß in der vorliegenden Arbeit wie auch in den zitierten Studien die Anwendung der volatilen Anästhetika mit einer deutlichen Reduktion des Perfusionsdruckes einherging, und daß die Splanchnikusorgane offenbar kaum zur kompensatorischen Gefäßdilatation im Sinne eines Autoregulationsmechanismus befähigt sind. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, daß die Beeinträchtigung der Sauerstoffbilanz, wie sie in der vorliegenden und auch anderen Arbeiten gefunden wurde, vermieden werden kann, wenn der arterielle Druck und damit vermutlich auch der Portalfluß konstant gehalten werden kann. Dennoch sollten die Ergebnisse dieser experimentellen Studie bei einer kritischen Würdigung der Vorteile und Risiken der Inhalationsanästhetika für den klinischen Gebrauch angemessen berücksichtigt werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. In zwei Versuchsgruppen wurden an 14 Hunden die Auswirkungen der Inhalationsanästhetika Isoflurane (n=8) und Enflurane (n=6) auf Hämodynamik, myokardiale Kontraktilität und Sauerstoffbilanz von Herz und Leber, einschließlich des Gewebesauerstoffpartialdrucks untersucht. Eine dritte Gruppe (n=6) diente als Kontrolle für die Stabilität der Präparation unter den gegebenen Versuchsbedingungen, das heißt dem Ausschluß zeitabhängiger Veränderungen.
2. Bei beiden Anästhetika nahm der arterielle Druck in ungefähr gleichem Maße ab. Dagegen wurde das HZV unter Isoflurane besser aufrechterhalten als unter Enflurane. Isoflurane zeigte eine stärkere peripher-vasodilatierende Wirkung als Enflurane.
Beide Anästhetika wirken negativ inotrop. Dabei wird die Kontraktilität, erfaßt durch den Parameter $V_{\max}$, durch Isoflurane weniger beeinträchtigt als durch Enflurane.
3. In der Enflurane-Gruppe führt die Verringerung der Myokarddurchblutung zu einer Verringerung des O_2 -Angebots. Bei gleichzeitig vermindertem O_2 -Verbrauch geben weitgehend unveränderter koronarvenöser pO_2 und $AVDO_2$ keinen Hinweis auf eine mögliche Beeinträchtigung der Gewebeatmung.
Die unter Enflurane gewonnenen pO_2 -Verteilungskurven vom oberflächennahen Herzmuskelgewebe sind bei 0,5 MAC zunächst unverändert, bei 1,0 MAC nach links, also zu niedrigeren pO_2 -Werten hin verschoben.
In der Isoflurane-Gruppe kommt es bei konstantem O_2 -Angebot zu einer deutlichen Abnahme des O_2 -Verbrauchs. Daraus resultiert eine Zunahme des koronarvenösen pO_2 und eine Verminderung der $AVDO_2$ auf fast die Hälfte. Trotz dieser Überversorgung mit Sauerstoff bleibt der Oberflächen-Gewebe- pO_2 unverändert.

4. Beide Anästhetika führen zu einer Abnahme der Leber- und Splanchnikusdurchblutung und einer damit einhergehenden Abnahme des O_2 -Angebots bei unverändertem O_2 -Verbrauch. Das Verhältnis von O_2 -Angebot zu O_2 -Verbrauch wird in beiden Gruppen nahezu halbiert. Bereits bei 0,5 MAC Enflurane, aber erst bei 1,0 MAC Isoflurane trat eine Linksverschiebung der pO_2 -Histogramme auf.
5. Unter Isoflurane wird, bedingt durch die geringere negative Inotropie und die stärker peripher vasodilatierende Wirkung die Pumpfunktion des Herzens besser aufrechterhalten als unter Enflurane. Beide Anästhetika wirken koronardilatierend, Isoflurane deutlich mehr als Enflurane. Das dadurch vor allem in der Isoflurane-Gruppe ausgeprägte Überangebot an Sauerstoff führt zu keiner Verbesserung des oberflächennahen Gewebe-Sauerstoffdrucks. Das bedeutet, daß Sauerstoff durch das Herz transportiert wird ohne zur Gewebeoxygenation beizutragen. Es konnte gezeigt werden, daß dies auf der Ebene der Mikrozirkulation geschehen muß. Damit wurde erstmals das Auftreten von nicht-nutritiver Shunt-Durchblutung im Myokard bei Applikation volatiler Anästhetika aufgezeigt.
6. Die O_2 -Bilanz der Leber wird von beiden Anästhetika verschlechtert. Eine Linksverschiebung der pO_2 -Histogramme der Leber trat bei Enflurane bereits mit 0,5 MAC, bei Isoflurane erst mit 1,0 MAC auf.
7. Für keines der beiden Anästhetika wurde bezüglich der untersuchten Parameter eine wesentliche Einschränkung für die klinische Anwendung gefunden. Im Vergleich beider volatiler Anästhetika beeinträchtigt Isoflurane die Herz und Kreislauffunktion und auch die Leberoxygenation weniger als Enflurane.

Literaturverzeichnis

Andreen M, Irestedt L, Thulin L:

The effect of controlled halothane anesthesia on splanchnic oxygen consumption in the dog.

Acta Anaesthesiol Scand 19: 238-244, 1975

Bailey HR:

Oxygen exchange between capillary and tissue: some equations describing countercurrent and nonlinear transport.

Physical basis of circulatory transport: Regulation and exchange.

Eds.: Keeve EB, Guyton A.G. Saunders, Philadelphia, London 1967

Bastard OG, Carter JG, Moyers JR, Bross BA:

Circulatory effects of isoflurane in patients with ischemic heart disease: a comparison with halothane.

Anesth Analg 63: 635-639, 1984

Beaupre PN, Cahalan MK, Kremer PF, Lurz FW, Schiller NB, Hamilton WK:

Isoflurane, halothane and enflurane depress myocardial contractility in patients undergoing surgery.

Anesthesiology 59: A59, 1983

Becker LC:

Is Isoflurane dangerous to the patient with coronary artery disease?

Anesthesiology 66: 259-261, 1987

Bellamy RF:

Calculation of coronary vascular resistance.

Cardiovasc Res 14: 261-269, 1980

Belloni FL:

The local control of coronary blood flow.

Cardiovasc Res 13: 63-85, 1979

Blaise G, Sill JC, Nugent M, Van Dyke RA, Vanhoutte PM:

Isoflurane causes endothelium-dependent inhibition of contractile responses of canine coronary arteries.

Anesthesiology 67: 513-517, 1987

Blanck JJT, Thompson M:

Calcium transport by cardiac sarcoplasmic reticulum: modulation of halothane action by substrate concentration and pH.

Anesth Analg 60: 390-394, 1981

Blanck JJT, Thompson M:

Enflurane and isoflurane stimulate calcium transport by cardiac sarcoplasmic reticulum.

Anesth Analg 61: 142-145, 1982

Brown RB, Crout JR:

A comparative study of the effects of five general anesthetics on myocardial contractility: I. Isometric conditions.

Anesthesiology 34: 236-245, 1971

Buckberg GD, Luck JC, Payne DB, Hoffmann JIE, Archie JP, Fixler DE:

Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres.

J Appl Physiol 31: 598-604, 1971

Buffington CW, Romson JL, Levine A, Duttlinger NC, Huang AH:

Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion.

Anesthesiology 66: 280-292, 1987

Cahalan MK, Lurz FW, Beaupre PN, Schwartz LA, Eger EL:
Narcotics alter the heart rate and blood pressure response to inhalational anesthetics.

Anesthesiology 59: A26, 1983

Caligara F, Rooth G:

Measurements of the oxygen diffusion coefficient in the subcutis of man.
Acta Physiol Scand 53: 114-127, 1961

Chien S:

Role of the sympathetic nervous system in hemorrhage
Phys Rew 47: 214-288, 1967

Clark LCjr, Wolf R, Granger D, Taylor Z:

Continous recording of blood oxygen tensions by polarography.
J Appl Physiol 6: 189-193, 1953

Clark LCjr:

Monitor and Control of blood and tissue oxygen tensions.
Transact. Amer Soc Art Int Organs 2: 41-48, 1956

Conzen P:

Systemische und regionale Kreislaufveränderungen bei Beatmung mit positiv end-expiratorischem Druck (PEEP). Dissertation, München, 1984

Diemer K:

Eine verbesserte Modellvorstellung zur O_2 -Versorgung des Gehirns.
Naturwissenschaften 50: 617-618, 1963

Domenech RJ, Hoffman JIE, Noble MIM, Saunders KB, Henson JR Subijanto S:
Total and regional coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious and anesthetized dogs.

Circ Res 25: 581-595, 1969

Eger EI II, Lundgren C, Miller SL, Stevens WC:

Anesthetic potencies of sulfur hexafluoride, carbon tetrafluoride, chloroform and ethrane in dogs: Correlation with the hydrate and lipid theories of anesthetic action.

Anesthesiology 30: 129-135, 1969

Erdmann W, Kunke S, Krell W:

Tissue pO_2 and cell function - an experimental study with multimicroelectrodes in the rat brain.

in: Oxygen Supply: Kessler et al, eds. pp 169-174 Urban und Schwarzenberg, München 1973

Falsetti HL, Mates RE, Greene DG, Bunnell IL:

V_{max} as an index of contractile state in man.

Circulation 43: 467-479, 1971

Feigl EO:

Coronary physiology.

Physiol Rev 63: 1-205, 1983

Fitzal S:

Inhalationsanästhetika und Myokardfunktion. Pharmakodynamische und pharmakokinetische Untersuchungen.

Beiträge zur Anästhesiologie und Intensivmedizin 4: Steinbereithner K, Bergmann H, Hsg.

Wien-München-Bern, Maudrich: 1-112, 1984

Gelman S, Fowler KC, Smith LR:

Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia.

Anesthesiology 61: 726-730, 1984

Gelman S, Fowler KC, Smith LR:

Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia.

Anesth Analg 63: 557-565, 1984

Gelman S, Rivas JE, Erdemir H, Oparil S, Proctor L, MacKrell T, Smith L:

Hormonal and hemodynamic responses to upper abdominal surgery during isoflurane and balanced anesthesia.

Can Anaesth Soc J 31: 509-516, 1984

Gleichmann U, Lübbers DW:

Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut.

Pflügers Arch 371: 431-455, 1960

Goetz AE, Conzen PFM, Schmidt AF, Hobbhan J, Brendel W:

Microcirculatory effects of Isoflurane.

Anesthesiology 65 No3A: A1, 1986

Gordon DB, Flasher J, Drury DR:

Size of the largest arteiovenous vessels in various organs.

Am J Physiol 173: 273-275, 1953

Griffen WO, Levitt DG, Ellis CJ, Lifson N:

Intrahepatic distribution of hepatic blood flow: single-input studies

AM J Physiol 218: 1474-1479, 1970

Grunewald W:

Diffusionsfehler und Eigenverbrauch der Pt-Elektrode bei pO_2 -Messungen im steady state.

Pflügers Arch 320: 24-44, 1970

Grunewald W, Lübbers DW:

Digitale Simulation von Diffusionsmodellen zur Sauerstoffversorgung biolo-

gischer Gewebe.

15. Biochemisches Kolloquium der deutschen Region der Internationalen biometrischen Gesellschaft in Hannover: 28, 1968

Hall RC, Hodge RL:

Changes in catecholamine and angiotensin levels in cat and dog during hemorrhage.

Am J Physiol 221: 1305-1309, 1971

Harrison DK, Knauf SK, Vogel H, Gunther H, Kessler M:

Redistribution of microcirculation in skeletal muscle during hypoxaemia.

Oxygen transport to tissue VII: Kreuzer F, Cain SM, Turek Z, Goldstick TK, eds.

Adv Exp Med Biol 191: 387-397, 1985

Hecker BR, Lake CL, DiFazio CA, Moscicki JC, Engle JS:

The decrease of the minimum alveolar concentration produced by sufentanil in rats.

Anaesth Analg 62: 987-990, 1983

Heinrich H, Fontaine L, Fösel Th, Spilker D, Winter H, Ahnefeld FW:

Vergleichende echokardiographische Untersuchungen zur negativen Inotropie von Halothan, Enfluran und Isofluran.

Anaesthesist 35: 465-472, 1986

Hess W, Arnold B, Schulte-Sasse U:

Comparison of isoflurane and halothane when used to control intraoperative hypertension in patients undergoing coronary artery bypass surgery.

Anesth Analg 62: 15-20, 1983

Heymann MA, Payne BD, Hoffmann JIE, Rudolph AM:

Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles.

Prog Cardiovasc Dis 20: 55-79, 1977

Heyrovsky J:

Processes at mercury dropping cathode.

Transactions of the Faraday Soc 19:785-788, 1923

Hill AV:

Heat of shortening and dynamic constants of muscle.

Proc R Soc Lond 126: 136-195, 1938

Hoffman JC, DiFazio CA:

The anesthesia-sparing effect of pentazocine, meperidine, and morphine.

Arch Int Pharmacodyn Ther 186: 261-268, 1970

Hoffman JIE, Buckberg GD:

The myocardial supply: demand ratio- a critical review.

Amer J Card 41: 327-332, 1973

Holtz J, Grunewald WA, Manz R, von Restorff W, Bassange E:

Intracapillary hemoglobin oxygen saturation and oxygen consumption in different layers of the left ventricular myocardium.

Plüg Arch 370: 253-258, 1977

Horan BF, Prys-Roberts C, Bennet MJ, Foex P:

Haemodynamic responses to isoflurane anaesthesia and hypovolaemia in the dog, and their modification by propranolol

Br J Anaesth 49: 1179-1187, 1979

Hugenholtz PG, Ellison RC, Urschel CW, Mirsky I, Sonnenblick E:

Myocardial force-velocity relationships in clinical heart disease.

Circulation 41: 191-202, 1970

Hughes RL, Campbell D, Fitch W:

Effects of enflurane and halothane on liver blood flow and oxygen

consumption in the greyhound.

Br J Anaesth 52: 1079-1086, 1980

Irestedt L, Andreen M:

Effects of enflurane on hemodynamics and oxygen consumption in the dog with special reference to the liver and preportal tissues.

Acta Anaesthesiol Scand 23: 13-26, 1979

Kessler M, Lübbers DW:

Aufbau und Anwendungsmöglichkeiten verschiedener pO_2 -Elektroden.

Pflügers Arch 291: 82-94, 1966

Kessler M, Grunewald W:

Possibilities of measuring oxygen pressure fields in tissue by multiwire platinum electrodes.

Progr Resp Res 3: 147-152, 1969

Kessler M:

Problems with the use of platinum cathodes for the polarographic measurement of oxygen.

in Oxygen Supply, Kessler et al, eds. pp 81-85, Urban und Schwarzenberg, München 1973

Kessler M, Hoepfer J, Krumme BA:

Monitoring of tissue perfusion and cellular function.

Anesthesiology 45, 184-197, 1976

Kemmotsu O, Hashimoto Y, Shimosato S:

Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts.

Anesthesiology 39: 470-477, 1973

Kettunen R, Timisjärvi J, Kouvalinen E, Rämö P, Linnaluoto M:

The automatic computation of pressure-derived maximal shortening velocity ($V_{\max}$) of the unloaded contractile element in the intact canine heart left ventricle.

Acta Physiol Scand 127: 467-475, 1986

Kirk ES, Honig CR:

Non-uniform distribution of blood flow and gradients of oxygen tension within the heart.

Am J Physiol 207: 661-668, 1964

Klövekorn WP:

Das Verhalten der regionalen myokardialen Sauerstoffversorgung unter normalen und pathologischen Bedingungen: Tierexperimentelle Untersuchungen am schlagenden Herzen.

Habilitationsschrift, München, 1986

Koblin DD, Eger EI II, Johnson GH, Collins P, Harper MH, Terrell RC, Speers L:

Minimum alveolar concentrations and oil/gas partition coefficients of four anesthetic isomers

Anesthesiology 54: 314-317, 1981

Krayenbuehl HP, Rutishauser W, Muhler F, Amende I:

Comparison of peak measured contractile element velocity (V_{pm}) and $V_{\max}$ in conscious man.

Circulation 44: 11-90, 1971

Krogh A:

The number and the distribution of capillaries in muscles with the calculation of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue.

J Physiol L 52: 409-415, 1918/19

Larsen R, Hilfiker O, Merkel G, Sonntag H, Drobnik L:

Myocardial oxygen balance during enflurane and isoflurane anesthesia for coronary artery surgery.

Anesthesiology 61: A4, 1984

Larsen R, Hilfiker O, Filbin DM, Sonntag H:

Isoflurane: Koronardurchblutung und Koronarstoffwechsel bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Anaesthesist 35: 284-290, 1986

Lifson N, Levitt DG, Griffen WO, Ellis CJ:

Intrahepatic distribution of hepatic blood flow: double-input studies.

Am J Physiol 218: 1480-1488, 1970

Linstromberg JW, Moir JJ:

Cross-sensitivity in water vapor in the Engström EMMA.

Anesth Analg 63: 75-78, 1984

Lübbbers DW:

Quantitative measurement and description of oxygen supply to the tissue, Oxygen and Physiological Functions, Jöbsis FF, ed.

Dallas, Professional Information Library: 254-276, 1977

Lübbbers DW:

Local tissue pO_2 : its measurement and meaning.

in Oxygen Supply: Kessler et al, eds. pp 151-155, Urban und Schwarzenberg, München 1973

Lübbbers DW:

Die Bedeutung des lokalen Gewebesauerstoffdruckes und des pO_2 -Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organs.

Prakt Anästh 12: 184-193, 1977

Lundeen G, Manohar M, Parks C:

Systemic distribution of blood flow in swine while awake and during 1.0 and 1.5 MAC isoflurane anesthesia with or without 50% nitrous oxide.

Anesth Analg 62: 499-512, 1983

Lynch C:

Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane in vitro.

Anesthesiology 64: 620-631, 1986

Mason DT:

Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dP/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man.

Am J Cardiol 23: 516-527, 1969

Mason DT, Spann JF, Zelis R, Amsterdam EA:

Alterations of hemodynamics and myocardial mechanics in patients with congestive heart failure: Pathophysiologic mechanisms and assessment of cardiac function and ventricular contractility.

Cardiovasc Dis 12: 507-557, 1970

Maughan WL, Sanagawa K, Burkhoff D, Sagawa K:

Effects of arterial impedance changes on the endsystolic pressure-volume relation.

Circ Res 54: 592-602, 1984

Mendler N, Schuchardt S, Sebening F:

Measurement of intramyocardial oxygen tension during cardiac surgery in man.

Res Exp Med 159: 231-238, 1973

Merin RG, Kumazawa T, Honig CR:

Reversible interaction between halothane and Ca^{++} on cardiac actomyosin adenosine triphosphatase: mechanism and significance.

J Pharmacol Rxp Ther 190: 1-14, 1974

Merin FG, Kumazawa T, Luka NL:

Enflurane depresses myocardial function, perfusion, and metabolism in the dog.

Anesthesiology 45: 501-507, 1976

Merin RG:

Are the myocardial functional and metabolic effects of isoflurane really different from those of halothane and enflurane?

Anesthesiology 55: 398-408, 1981

Merin RG, Chelly JE, Hysing ES, Rogers K, Dlewati A, Hartley CJ, Abernethy DR, Doursout M-F:

Cardiovascular effects of and interaction between calcium channel blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. IV. Chronically administered oral verapamil and halothane, enflurane, and isoflurane.

Anesthesiology 66: 140-146, 1987

Metzger H:

PO₂ Histograms of threedimensional systems with homogenous and inhomogenous microcirculation.

in: Kessler M, Bruley DF, Clark LC jr., Lübbers DW, Silver IA, Strauss J, eds.: Oxygen Supply, Urban und Schwarzenberg, München 1973

Merin RG:

Calcium channel blocking drugs and anesthetics: is the drug interaction beneficial or detrimental?

Anesthesiology 66: 111-113, 1987

Morton WTG:

Remarks on the proper mode of administration of sulphuric ether by inhalation.

Dutton and Wentworth, Boston, 1847

Murphy MR, Hug CC:

The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC.

Anesthesiology 57: 485-488, 1982

Murphy MR, Hug CC:

The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbupine.

Anesthesiology 57: 489-492, 1982

Nylander E, Lund N, Wranne B:

Effect of increased blood oxygen affinity on skeletal muscle surface oxygen pressure fields.

J Appl Physiol 54: 99-104, 1983

Östman M, Biber B, Martner J, Reiz S:

Effects of isoflurane on vascular tone and circulatory autoregulation in the feline small intestine.

Acta Anaesthesiolog Scand 29: 389-394, 1985

Parmley WW, Sonnenblick EH:

Series elasticity in heart muscle. Its relation to contractile element velocity and proposed muscle models.

Circ Res 20: 112-122, 1967

Parmley WW, Chuck L, Sonnenblick EH:

Relation of $V_{\max}$ to different models of cardiac muscle.

Circ Res 30: 34-43, 1972

Patschke D:

Koronardurchblutung und myokardialer Sauerstoffverbrauch während der Narkoseeinleitung.

Springer-Verlag, Berlin 1976

Peterson K, Skloven D, Ludbrook P, Uther JB:

Comparison of isovolumic and ejection phase indices of myocardial performance in man.

Circulation 49: 1088-1101, 1974

Price HL, Deutsch S, Davidson IA, Clement AJ, Behar MG, Epstein RM:

Can general anesthetics produce splanchnic visceral hypoxia by reducing regional blood flow?

Anesthesiology 27: 24-32, 1966

Price HL:

Calcium reverses myocardial depression caused by halothane.

Anesthesiology 41: 576, 1974

Priebe H-J:

Differential effects of isoflurane on regional right and left ventricular performances, and on coronary systemic, and pulmonary hemodynamics in the dog.

Anesthesiology 66: 262-272, 1987

Priebe H-J, Föex P:

Isoflurane causes regional myocardial dysfunction in dogs with critical coronary artery stenosis.

Anesthesiology 66: 293-300, 1987

Rakusan K, Hoofd L, Turek Z:

The effect of cell size and capillary spacing on myocardial oxygen supply. Oxygen transport to tissue VI, Bruley D, Bicher HI, Reneau D, eds.

Adv Exp Med Biol 180: 463-475, 1984

Reiz S, Balfors E, Sorensen MB, Ariola S, Friedman A, Truedsson H:

Isoflurane - a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease.

Anesthesiology 59: 91-97, 1983

Reiz S, Östman M:

Regional coronary hemodynamics during isoflurane - nitrous oxide anesthesia in patients with ischemic heart disease.

Anesth Analg 64: 570-576, 1985

Richardson PD, Withrington PG:

Liver blood flow: I. Intrinsic and nervous control of liver blood flow.

Gastroenterology 81: 159-173, 1981

Ritzman JR, Erickson HH, Miller ED:

Cardiovascular effects of enflurane and halothane on the rhesus monkey.

Anesth Analg 55: 85-91, 1976

Rogers K, Hysing ES, Merin RG, Taylor A, Hartley C, Chelly JE:

Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. II. Verapamil, enflurane and isoflurane.

Anesthesiology 64: 568-575, 1986

Rudolph AM, Heymann MA:

The circulation of the fetus in utero.

Circ Res 21: 163-184, 1967

Sachs L:

Angewandte Statistik.

Springer-Verlag Berlin, 1984

Sagawa K, Suga H, Shoukas A, Bakalar K:

End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractili-

ty.

Am J Card 40: 748-753, 1977

Schieber RA, Namnoum A, Sugden A, Shiu GK, Orr RA, Cook DR:
Hemodynamic effects of isoflurane in the newborn piglet: comparison with
halothane.

Anesth Analg 65: 633-638, 1986

Schmidt H:

Aufnahme, Verteilung und Elimination volatiler Anästhetika.

Anaesthesiologie und Intensivmedizin 184: 9-17, Springer-Verlag, Berlin,
1986

Schuchhardt S:

Myocardial oxygen pressure: mirror of oxygen supply. Oxygen transport to
tissue VII, Kreuter F, Cain SM, Turek Z, Goldstick IK, eds.

Adv Exp Med Biol 191: 21-35, 1985

Seitz W, Hempelmann G, Schleusner E, Piepenbrock S:

Vergleichende klinische Untersuchungen von Herz-Kreislauf-Effekten zwischen
Piritramid (Dipidolor^R) und Fentanyl^R.

Anaesthesist 30: 179-184, 1981

Seyde WC, Longnecker DE:

Anesthetic influences on hemodynamics in normal and hemorrhaged rats.

Anesthesiology 61: 686-698, 1984

Shimosato S, Sugai N, Iwatsuku N, Etsten BE:

The effect of ethrane on cardiac muscle mechanics.

Anesthesiology 30: 513-518, 1969

Siepmann H, Lennartz H, Pütz e:

Die dosisabhängige Beeinflussung der Kontraktilität des isolierten Papil-

larmuskels der Katze durch Enflurane und Halothane.

Anaesthesiologie und Wiederbelebung 99: 71-81, Springer-Verlag 1976

Sill JC, Bove AA, Nugent M, Blaise GA, Dewey JB, Graban C:

Effects of Isoflurane on coronary arteries and coronary arterioles in the intact dog.

Anesthesiology 66: 273-279, 1987

Sonnenblick EH, Parmely WW, Urschel CW, Brutsaert DL:

Ventricular function: Evaluation of myocardial contractility in health and disease.

Proc Cardiovasc Dis 12: 449-465, 1970

Spadaro J, Cicogna AC, Campana AO, Tucci PJ:

Evaluation of $V_{\max}$ TP as an index of myocardial contractility during after-load and preload elevations.

Cardiology 61: 170-180, 1976

Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, Eger EI II, Shakespeare TJ, Bahlman SH:

The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tensions.

Anesthesiology 35: 8-16, 1971

Su JY, Kerrick WGL:

Effects of halothane on caffeine-induced tension transients in functionally skinned myocardial muscle fibers.

Pflügers Arch 380: 29-34, 1979

Su JY, Kerrick WGL:

Effects of enflurane on functionally skinned myocardial fibers from rabbits.

Anesthesiology 52: 385-389, 1980

Su JY, Bell JG:

Intracellular mechanism of action of isoflurane and halothane on striated muscle of the rabbit.

Anesth Analg 65: 457-462, 1986

Sybert TE, Hickey RF, Hoar PF, Verrier ED, Daenton TR:

Effects of volatile anesthetics on the regulation of coronary blood flow.

Anesthesiology 59: A24, 1983

Tarnow J, Gethmann JW, Heß W, Patschke D, Weymar A, Brückner JB:

Der Einfluß von Ethrane auf die Haemodynamik und die Sauerstoffversorgung des Myokards im Vergleich zu Halothane.

Anaesthesist 23: 281-290, 1974

Tarnow J, Brückner JB, Eberlein HJ, Hess W, Patschke D:

Haemodynamics and myocardial oxygen consumption during isoflurane (forane) anaesthesia in geriatric patients.

Br J Anaesth 48: 669-675, 1976

Tarnow J, Eberlein HJ, Oser G, Patschke D, Schneider E, Schweichel E, Wilde J:

Hämodynamik, Myokardkontraktilität, Ventrikelvolumina und Sauerstoffversorgung des Herzens unter verschiedenen Inhalationsanästhetika.

Anästhesist 26: 220-230, 1977

Van Trigt P, Christian CC, Fagraeus L, Spray TL, Peyton RB, Pellom GL, Wechsler AS:

Myocardial depression by anesthetic agents (halothane, enflurane and nitrous oxide): quantitation based on end-systolic pressure-dimension relations.

Am L Cardiol 53: 243-247, 1984

Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC: Intestinal circulation during inhalation

anesthesia.

Anesthesiology 42: 462-469, 1985

Urschel CW, Vokonas PS, Henderson AH, Liedtke AJ, Horwitz LD, Sonnenblick EH:

Critical evaluation of indices of myocardial contractility derived from the isovolumic phase of contraction.

Cardiology 65: 4-22, 1980

Vogel H, Günther H, Harrison DK, Kessler M, Peter K:

The influence of isoflurane and enflurane on tissue oxygenation and microcirculation of the dog myocardium.

Anesthesiology 61: A5, 1984

Vogel H, Günther H, Harrison WK, Höper J, Ellermann R, Brunner M, Kessler M, Peter K:

Oxygen supply and microcirculation of the myocardium under the influence of low doses of isoflurane and enflurane.

8th World Congress of Anesthesiologists, Manila, 1984

New York, Biomedical Information Corp.: 31-40, 1984

Walfridsson H, Lewis DH, Sjöberg F, Lund N:

Acute coronary occlusion: oxygen pressure in the border zone studied in pig

Int J Microcirc: Clin Exp 4: 109-119, 1985

Weiss HR:

Control of myocardial oxygenation-effect of atrial pacing.

Microvasc Res 8: 362-376, 1974

Yokoyama M, Maekawa K, Katada Y, Ishikawa Y, Atsumi T, Mitsutani T, Fukuzaki H, Tomomatsu T:

Effects of graded coronary constriction on regional oxygen and carbon dioxide tensions in outer and inner layers of the canine myocardium.

Jap Circ J 42: 701-709, 1978

DANKSAGUNG

Nach Abschluß der Arbeit gilt mein besonderer Dank:

Herrn Prof. Dr. Dr.h.c. W. Brendel für die freundliche Aufnahme an seinem Institut und die Überlassung des Themas. Durch sein ständiges Interesse an der Arbeit und den Problemen seiner Mitarbeiter wurde er mir im wahrsten Sinne zum Doktorvater.

Herrn Dr. P. Conzen, Herrn Dr. A. Goetz und Herrn Dr. J. Hobbhahn für die Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe und ihren schier unermüdlichen Einsatz bei der Durchführung der Versuche. Unter Ihrer Anleitung und Kritik lernte ich wissenschaftliches Arbeiten von der Versuchsplanung über die Experimente bis hin zur Auswertung und kritischen Interpretation der Ergebnisse kennen. Sie weckten und förderten mein Interesse an der experimentellen Medizin und stehen mir nach wie vor in meiner Arbeit zur Seite.

Herrn Thomas Granetzny für die freundschaftliche Zusammenarbeit bei den Versuchen und für die Überlassung einiger wesentlicher Ergebnisse für die Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Herrn F. Förtsch für seine unentbehrliche technische Hilfe und die geduldige Einführung in die Arbeit mit dem Computer.

Den Assistentinnen Frau A. Holzer und Frau A. Schmidbauer für die engagierte Durchführung der vielen Laborarbeiten und die Hilfe beim Erstellen der zahlreichen Abbildungen.

Darüberhinaus gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Instituts für Chirurgische Forschung die mit vielen Gesprächen und Anregungen zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

Name:	Helmut Sebastian Habazettl
Geburtsdatum:	16. März 1960
Geburtsort:	Forchheim
Eltern:	Maria und Helmut Habazettl
1966-70	Grundschule Forchheim
1970-79	Apian-Gymnasium und Christoph- Scheiner-Gymnasium, Ingolstadt
1980-81	Zivildienst beim Bayer. Roten Kreuz, Ingolstadt
1981-87	Studium der Medizin an der Universität München
Seit 1987	Tätigkeit als wissenschaftlicher Assistent am Institut für Chirurgische Forschung der Universität München

